ADVATE 250 I.E.-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
(2 ml)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE enthält ungefähr 125 I. E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa nach Rekonstitution.
Die Aktivität (Internationale Einheiten) wird unter Verwendung des chromogenen Assays des Europäischen Arzneibuchs bestimmt. Die spezifische Aktivität von ADVATE beträgt ca. 4.000 – 10.000 I. E./mg Protein. Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (r-DNS)) ist ein gereinigtes Protein aus 2332 Aminosäuren. Es wird mittels rekombinanter DNS-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt. Zubereitet ohne Zusatz eines (exogenen) menschlichen oder tierischen Proteins während des Zellkultur-Prozesses, der Reinigung und der Endformulierung.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
0,45 mmol Natriumchlorid (10 mg) pro Durchstechflasche.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Pulver: weiße bis gelbliche, pulvrige Substanz
Lösungsmittel: klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Behandlung der Hämophilie vertraut ist. Für den Fall einer Anaphylaxie muss eine entsprechende Notfallausrüstung unmittelbar zur Verfügung stehen.
Dosierung
Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, nach dem Ort und dem Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten.
Die Zahl der Einheiten des Faktors VIII wird in Internationalen Einheiten (I. E.) angegeben, entsprechend dem WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zur Aktivität normalen menschlichen Plasmas) oder in I.E. (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.
Eine Internationale Einheit (I. E.) der Faktor VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem ml normalem menschlichen Plasma.
Bedarfsbehandlung
Die Berechnung der erforderlichen Faktor-VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht.Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel berechnet:
Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) x 0,5
Bei folgenden hämorrhagischen Ereignissen soll die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Plasmaspiegel (in % der Norm oder in I.E./dl) sinken. Die folgende Tabelle 1 enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und chirurgischen Eingriffen:

Tabelle 1: Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen und Operationen		
Grad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffes	***Erforderlicher Faktor-VIII-Plasmaspiegel (% oder I.E./dl)***	***Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/ Behandlungsdauer (Tage)***
Blutung		
Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund	20 – 40	Injektion alle 12 – 24 Stunden (8 – 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag wiederholen, bis die Blutung - angezeigt durch Schmerzen - steht oder Heilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutung, Muskelblutung oder Hämatom	30 – 60	Injektion alle 12 – 24 Stunden (8 – 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für 3 – 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blu-	60 – 100	Injektion alle 8 – 24 Stunden (12 – 24 Stunden

tungen		bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
Kleinere Eingriffe Einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden (12 – 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 – 24 Stunden (6 – 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) bis zu angemessener Wundheilung wiederholen, dann Therapie für noch mind. 7 Tage fortsetzen, um eine Faktor VIII-Aktivität von 30 – 60% (I.E./dl) aufrecht zu erhalten.

Die Dosis und Häufigkeit der Verabreichung sollen entsprechend der klinischen Wirksamkeit des Produktes im Einzelfall angepasst werden. Unter bestimmten Umständen (z.B. Anwesenheit eines niedrigen Inhibitortiters) können höhere Dosierungen als die mit der Formel berechneten notwendig sein.
Während des Behandlungsverlaufes ist zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität im Plasma unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden, verschiedene in vivo Recovery erreichen und unterschiedliche Halbwertzeiten aufweisen.

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sollen Dosen zwischen 20 und 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht im Abstand von 2 – 3 Tagen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei der Bedarfsbehandlung von pädiatrischen Patienten (im Alter von 0 bis 18 Jahren) ist die gleiche wie bei erwachsenen Patienten. Bei Patienten unter sechs Jahren wird zur Prophylaxe die Gabe von Dosen zwischen 20 und 50 I. E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht drei bis viermal wöchentlich empfohlen.
Die Verwendung von ADVATE in 2 ml Lösungsmittel bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht dokumentiert.

Art der Anwendung

ADVATE soll intravenös verabreicht werden. Wenn es nicht durch medizinisches Personal verabreicht werden soll, ist vorher ein entsprechendes Training erforderlich.
Die Verabreichungsgeschwindigkeit soll sich nach dem Befinden des Patienten richten, wobei eine maximale Injektionsrate von 10 ml/min nicht überschritten werden sollte.
Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdkörpern. Sie hat einen pH-Wert zwischen 6,7 und 7,3.
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Es sind Fälle von allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, nach Anwendung von ADVATE berichtet worden. Das Produkt enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen. Wenn Symptome einer Überempfinlichkeitsreaktion auftreten, sollen die Patienten die Behandlung sofort abbrechen und ihren Arzt kontaktieren. Sie sollen über die frühen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie z.B. Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Keuchatmung, Hypotonie und Anaphlaxie aufgeklärt sein.
Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardschocktherapie durchgeführt werden.
Das Injektionsvolumen für ADVATE, aufgelöst in 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, ist geringer und somit ist die Zeit für eine Reaktion, d. h. das Anhalten der Injektion, bei einer Überempfindlichkeitsreaktion kürzer. Daher ist bei der intravenösen Verabreichung von ADVATE in 2 ml Lösungsmittel Vorsicht geboten, insbesondere bei Kindern.

Inhibitoren

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B. E.) pro ml Plasma mittels modifiziertem Assay quantifiziert werden. Bei Patienten, die Inhibitoren gegen Faktor VIII entwickeln, kann sich dies in einer ungenügenden klinischen Reaktion zeigen. In

solchen Fällen wird die Kontaktaufnahme mit einem Hämophilie-Zentrum empfohlen. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Ausmaß der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist und von genetischen und sonstigen Faktoren abhängt. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen bilden.
Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und anamnestisch bekannter Inhibitorentwicklung wurde, nach Umstellung von einem rekombinanten Faktor VIII-Produkt auf ein anderes, das Wiederauftreten von (niedrigtitrigen) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach jeder Umstellung auf ein anderes Produkt sorgfältig auf die Inzidenz von Inhibitoren zu testen.
Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig klinisch und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor-VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Ersatztherapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Versorgung von Hämophiliepatienten und Patienten haben, die Inhibitoren gegen Faktor VIII entwickelt haben.

Falsche Anwendung von ADVATE

Die falsche Anwendung (intra-arteriell oder paravenös) von ADVATE, aufgelöst in 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, kann zu leichten, kurzfristigen Reaktionen an der Injektionsstelle führen, wie z.B. blaue Flecken und Erythem.

Katheterbedingte Komplikationen bei der Behandlung

Falls ein zentralvenöser Zugang erforderlich sein sollte, ist auf Komplikationen, z.B. lokale Infektionen, Bakteriämie und Katheterthrombose zu achten.

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält nach der Rekonstitution 0,45 mmol Natrium (10 mg) pro Durchstechflasche. Dies muss bei Patienten, die einer natriumkontrollierten Diät unterliegen, berücksichtigt werden.
Es wird drigend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADVATE den Namen und die Chargennummer des Produkts zu notieren, damit jederzeit ein Zusammenhang zwischen Patient und Produktcharge hergestellt werden kann.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und Kinder gleichermaßen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Untersuchungen zur Wechselwirkung von ADVATE mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien wurden mit Faktor VIII nicht durchgeführt. Aufgrund des seltenen Auftretens der Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Deshalb sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit Faktor VIII nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ADVATE hat keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die klinischen Studien für ADVATE wurden mit 418 Patienten durchgeführt, die ADVATE mindestens einmal angewendet haben. Dabei wurden insgesamt 93 Fälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (ADR) gemeldet. Die am häufigsten aufgetretenen ADR waren die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Inhibitoren), Kopfschmerzen und Fieber.
Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen (wie z.B. Angioödeme, Brennen an der Infusionsstelle, Frösteln, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Ausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, nervöse Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Paraesthesie, Erbrechen, Keuchatmung) wurden selten beobachtet und können in manchen Fällen zu schweren anaphylaktischen Reaktionen (einschließlich Schock) führen.
Möglich ist auch die Bildung von Antikörpern gegen Maus- und Hamsterproteine mit den entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen.
Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren kann sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie speziali-

sierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Folgende Tabelle 2 gibt die Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien sowie aus spontanen Meldungen an. Die Tabelle folgt der Systemorganklassifizierung der MedDRA-Terminologie (SOC und bevorzugte Begriffe).

Die Häufigkeitskategorien sind nach folgenden Kriterien definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten <1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeiten ***sind die Nebenwirkungen nach absteigender Schwere aufgeführt.***

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen

MedDRA Standard Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit[a]***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Influenza	Gelegentlich
	Kehlkopfentzündung	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Inhibition	Häufig
	Lymphangitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	Nicht bekannt
	Überempfindlichkeit[c]	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindel	Gelegentlich
	Gedächtnisstörungen	Gelegentlich
	Synkope	Gelegentlich
	Tremor	Gelegentlich
	Migräne	Gelegentlich
	Geschmacksstörungen	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Augenentzündung	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hämatom	Gelegentlich
	Hitzewallungen	Gelegentlich
	Blässe	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemnot	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Gelegentlich
	Oberbauchschmerzen	Gelegentlich
	Übelkeit	Gelegentlich
	Erbrechen	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz	Gelegentlich
	Hautausschlag	Gelegentlich
	Übermäßiges Schwitzen	Gelegentlich
	Urtikaria	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig
	Peripheres Ödem	Gelegentlich
	Brustschmerzen	Gelegentlich
	Brustkorbbeschwerden	Gelegentlich
	Schüttelfrost	Gelegentlich
	Anomales Gefühl	Gelegentlich
	Hämatom an der Gefäßpunktionsstelle	Gelegentlich
	Müdigkeit	Nicht bekannt
	Reaktion an der Injektionsstelle	Nicht bekannt
	Unwohlsein	Nicht bekannt
Untersuchungen	Erhöhte Monozytenzahl	Gelegentlich
	Abfall des Blutgerinnungsfaktor VIII[b]	Gelegentlich
	Hämatokritabfall	Gelegentlich
	Auffällige Laborwerte	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Komplikationen nach der Behandlung	Gelegentlich

	Blutung nach der Behandlung	Gelegentlich
	Reaktion am Verabreichungsort	Gelegentlich

a) Berechnet anhand der Summe der Patienten, die ADVATE erhielten (418).
b) Der unerwartete Abfall des Blutgerinnungsfaktor VIII-Spiegels trat postoperativ (10. – 14. postoperativer Tag) bei einem Patienten unter kontinuierlicher ADVATE-Infusion auf. Die Blutgerinnung wurde während der ganzen Zeit aufrechterhalten und sowohl die Faktor VIII-Spiegel im Plasma als auch die Clearance-Rate zeigten am 15. postoperativen Tag wieder ausreichende Werte. Nach Beendigung der kontinuierlichen Infusion wurden Tests auf Faktor VIII-Inhibitoren durchgeführt und waren am Ende der Studie negativ.
c) Die ADRs werden im folgenden Abschnitt erläutert.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen Inhibitorentwicklung

Bei zuvor behandelten (PTPs) und bei zuvor nicht behandelten Patienten (PUPs) wurde über die Bildung von Inhibitoren berichtet. Einzelheiten dazu siehe Abschnitt 5.1. (Pharmakologische Eigenschaften) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Spezifische Nebenwirkungen aufgrund herstellungsbedingter Rückstände

Von den 229 behandelten, auf Antikörper gegen CHO-Zellprotein getesteten Patienten zeigten 3 in der linearen Regressionsanalyse einen statistisch signifikanten Aufwärtstrend der Titer. 4 dieser Patienten wiesen anhaltende Peaks oder vorübergehende Spitzen auf, ein Patient zeigte beides, wies aber keinerlei klinische Symptome auf. Von den 229 behandelten, auf Antikörper gegen murines IgG getesteten Personen, zeigten 10 einen statistisch signifikanten Aufwärtstrend der Titer, 2 der Patienten wiesen einen anhaltenden Peak oder eine vorübergehende Spitze auf, ein Patient zeigte beides. Bei 4 dieser Patienten wurde nach wiederholter Verabreichung des Studienprodukts vereinzelt über das Auftreten von Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag und eine erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen vom allergischen Typ einschließlich Anaphylaxie äußern sich in Schwindel, Parästhesien, Hautausschlag, Hitzegefühl, Schwellungen des Gesichts, Urtikaria und Juckreiz.

Kinder und Jugendliche

Außer bei der Entwicklung von Inhibitoren bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten (PUPs) und katheterbedingten Komplikationen wurden in den klinischen Studien keine altersspezifischen Unterschiede in den Nebenwirkungen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome durch Überdosierung mit rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII
ATC-Code: B02BD02
Der Faktor-VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen, physiologischen Funktionen. ADVATE enthält rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa), ein Glykoprotein, das äquivalent zum Glykoprotein ist, das im menschlichen Plasma auftritt.
Octocog alfa ist ein Glykoprotein, das aus 2332 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von ca. 280 kD besteht. Wird einem Hämophilie-A-Patienten Octocog alfa injiziert, so bindet sich dieser im Blutkreislauf an den endogenen von-Willebrand-Faktor. Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Dieses setzt dann Fibrin aus Fibrinogen frei und die Gerinnselbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene, erbliche Störung der

Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata, zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Die Faktor VIII-Plasmaspiegel werden durch die Substitutionstherapie erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung erfolgt.

Entwicklung von Inhibitoren

Die Immunogenität von ADVATE wurde an vorbehandelten Patienten untersucht. In klinischen Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von ADVATE mit 233 pädiatrischen (0 – 16 Jahre) und erwachsenen Patienten (>16 Jahre), bei denen schwere Hämophilie A diagnostiziert worden war (Faktor VIII <1%) und die eine vorherige Exposition gegenüber Faktor-VIII-Konzentraten von ≥150 Tagen (bei Erwachsenen und älteren Kinder) bzw. ≥50 Tagen (bei Kindern unter 6 Jahren) hatten, bildete ein Patient nach 26 Expositionstagen gegenüber ADVATE einen niedrig-titrigen Antikörper (2,4 B.E. im modifizierten Bethesda-Assay). Die bei diesem Patienten nach seinem Ausschluss aus der Studie durchgeführten Folgetests auf Inhibitoren waren negativ. In allen Studien betrug die durchschnittliche Exposition gegenüber ADVATE 97,0 Tage pro Proband bei den vorbehandelten Patienten (Bereich 1 – 709). Die generelle Inzidenz von Faktor-VIII-Inhibitorenbildungen (niedrig- oder hochtitrig) betrug 0,4% (1 Proband von 233).

In der abgeschlossenen unkontrollierten Studie 060103 bildeten 16 von 45 (35,6%) nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII <1%) nach mindestens 25 Tagen Exposition gegenüber FVIII FVIII-Hemmkörper: 7 Probanden (15,6%) entwickelten hochtitrige, 9 (20%) niedrigtitrige Inhibitoren, von denen einer als transienter Inhibitor eingestuft wurde. Riskofaktoren für die Bildung von Inhibitoren waren in dieser Sudie z.B. nicht-kaukasische Abstammung, häufiges Auftreten von Inhibitoren in der Familie und intensive Behandlung mit hohen Dosen an den ersten 20 Expositionstagen. Bei den 20 Probanden, die keines dieser erhöhten Risiken hatten, traten keine Inhibitoren auf.

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion (ITI) bei Patienten mit Inhibitoren erfasst. In einer Teilstudie der PUP-Studie 060103 wurden ITI-Behandlungen bei 11 PUPs dokumentiert. Eine retrospektive Auswertung von Patientendaten erfolgte für 30 Probanden mit ITI (Studie 060703). Die Erfassung von Registerdaten dauert noch an.

In Studie 060201 wurden zwei Langzeitprophylaxe-Behandlungsschemata bei 53 PTPs verglichen: ein individualisiertes PK-basiertes Dosierungsregime (innerhalb eines Bereich von 20 bis 80 I.E. des Faktors VIII pro kg Körpergewicht in Intervallen von 72 ± 6 Stunden, n=23) mit einem standardmäßigen Prophylaxe-Dosierungsregime (20 bis 40 I.E./kg alle 48 ± 6 Stunden, n=30). Das PK-basierte Dosierungsregime (entsprechend einer spezifischen Formel) war darauf ausgerichtet, Faktor VIII im 72-stündigen Intervall zwischen den Dosen auf Talspiegeln von ≥1% zu halten. Die Daten aus dieser Studie zeigen, dass die zwei Prophylaxe-Dosierungsregimes in Bezug auf die Senkung der Rate von Blutungen vergleichbar sind.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADVATE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor A) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kinder und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alle Pharmakokinetikstudien mit ADVATE wurden an vorbehandelten Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie A (Basiswert der Faktor VIII-Aktivität ≤2%) durchgeführt. Die Auswertung der Plasmaproben fand in einem Zentrallabor unter Verwendung eines Einstufen-Gerinnungstests statt.

Insgesamt 195 Probanden mit schwerer Hämophilie A (Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität <1%) lieferten PK-Parameter, die in die pharmakokinetische Per-Protocol-Analyse aufgenommen wurden. Zur Zusammenfassung der PK-Parameter, bei denen Alter als Alter zum Zeitpunkt der PK-basierten Infusion definiert war, wurden in dieser Analyse die Kategorien Kleinkinder (1 Monat bis <2 Jahre), Kinder (2 bis <5 Jahre), ältere Kinder (5 bis <12 Jahre), Jugendliche (12 bis <18 Jahre) und Erwachsene (ab 18 Jahren) verwendet.

Tabelle 3 Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von ADVATE nach Altersgruppe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität <1%)

Parameter (Mittel ± Standardabweichung)	***Kleinkinder (n=5)***	***Kinder (n=30)***	***Ältere Kinder (n=18)***	***Jugendliche (n=33)***	***Erwachsene (n=109)***
AUC insgesamt (I.E.*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Angepasste inkrementelle Recovery bei C_{max} (I.E./dl pro IE/kg)[a]	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Halbwertszeit (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3

Maximale Plasmakonzentration nach der Infusion (I.E./dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Mittlere Residenzzeit (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Verteilungsvolumen im Steady-State (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

[a] Errechnet als (C_{max}-Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C_{max} der maximale Faktor-VIII-Messwert nach der Infusion ist.

Die Sicherheit und hämostatische Wirksamkeit von ADVATE ist in der pädiatrischen Population ähnlich wie bei erwachsenen Patienten. Die Recovery und gemessene Halbwertszeit war bei Kleinkindern (unterhalb von 6 Jahren) um ca. 20% niedriger als bei Erwachsenen, was an dem höheren Plasmavolumen pro kg Körpergewicht bei jüngeren Patienten liegen könnte.
Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über den Einsatz von ADVATE bei bisher unbehandelten Patienten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht klinische Daten, basierend auf den Studien zu Sicherheitspharmakologie, zu akuter, wiederholter und lokaler Toxizität und zu Genotoxizität, zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.
Einer lokalen Verträglichkeitsstudie mit Kaninchen zufolge wurde ADVATE, das in 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst wurde, nach intravenöser Verabreichung gut vertragen. Nach intra-arterieller und paravenöser Anwendung wurde eine leichte, vorübergehende Rötung an der Injektionsstelle beobachtet. Es wurden jedoch keine korrelierenden histopathologischen Veränderungen beobachtet, was auf die vorübergehende Natur dieses Ergebnisses hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Mannitol
Natriumchlorid
Histidin
Trehalose
Calciumchlorid
Trometamol
Polysorbat 80
Glutathion (reduziert).

Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach der Rekonstitution

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unmittelbar nach der Rekonstitution verbraucht werden. Die chemischen und physikalischen Daten zeigen jedoch eine Stabilität von 3 Stunden bei 25° C.
Während der Haltbarkeitsdauer kann das Produkt einmal für maximal sechs Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25° C) aufbewahrt werden. Das Ende der 6-monatigen Raumtemperaturlagerung sollte auf dem Umkarton vermerkt werden. Das Produkt darf nicht wieder gekühlt gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
Nicht einfrieren.
ADVATE mit BAXJECT II-Gerät: Die Pulverdurchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
ADVATE im BAXJECT III-System: Bewahren Sie die versiegelte Blisterpackung im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Durchstechflasche für das Pulver und die Durchstechflasche mit 2 ml Lösungsmittel bestehen aus Glas Typ I und sind mit Chlorobutyl-Gummistopfen verschlossen. Das Produkt wird in einer der folgenden Konfigurationen bereitgestellt:

– ADVATE mit BAXJECT II-Gerät: Jede Einzelpackung besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver, einer Durchstechflasche mit 2 ml Lösungsmittel und einem Gerät zur Rekonstitution (BAXJECT II).
– ADVATE im BAXJECT III-System: Jede Einzelpackung enthält ein für die Verwendung bereites BAXJECT III-System in einer versiegelten Blisterpackung (die Pulver-Durchstechflasche und die Durchstechflasche mit 2 ml Lösungsmittel sind bereits zur Rekonstitution in dem System vormontiert).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ADVATE wird nach dem Auflösen des Produktes intravenös verabreicht.
Die rekonstituierte Lösung sollte einer Sichtprüfung auf Fremdkörper und/oder Verfärbungen unterzogen werden.
Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.
Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.
– Zur Verabreichung ist eine Luer-Lock-Spritze erforderlich.
– Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution verwenden.
– Nach Rekonstitution nicht mehr kühlen.
– Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Rekonstitution mit dem BAXJECT II-Gerät

– Zur Rekonstitution nur das beigepackte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
– Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
– Auf aseptische Arbeitsweise achten

1. Wenn das Produkt noch im Kühlschrank gelagert wird, beide Durchstechflaschen mit ADVATE Pulver und Lösungsmittel aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur (zwischen 15 und 25°C) erreichen lassen.
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Schutzkappen von den Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel entfernen.
4. Gummistopfen mit Alkoholtupfern reinigen. Die Durchstechflaschen auf eine ebene Oberfläche stellen.
5. Die Verpackung des BAXJECT II öffnen, indem die Schutzfolie abgezogen wird ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abb. a). Das Transfersystem nicht aus der Verpackung nehmen. Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
6. Die Öffnung nach unten drehen und den durchsichtigen Plastikdorn durch den Gummistopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche drücken. Nun die Verpackung vom BAXJECT II abnehmen (Abb. b). Die blaue Schutzkappe nicht vom BAXJECT II entfernen.
7. Zum Auflösen nur das beigepackte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das beigepackte Rekonstitutionsset verwenden. Das System, bestehend aus dem BAXJECT II und der Lösungsmitteldurchstechflasche, nun wenden, so dass sich die Lösungsmitteldurchstechflasche oben befindet. Den weißen Dorn des BAXJECT II durch den Gummistopfen der ADVATE-Pulverdurchstechflasche drücken. Durch das Vakuum wird das Lösungsmittel in die ADVATE-Pulverdurchstechflasche gezogen (Abb. c).
8. Vorsichtig schwenken bis die gesamte Substanz vollständig gelöst ist. Vergewissern Sie sich, dass sich das ADVATE-Pulver vollständig aufgelöst hat, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Filter im BAXJECT II gedrückt wird. Das Produkt löst sich rasch (üblicherweise in weniger als 1 Minute). Nach Rekonstitution sollte die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.

Abb. a ***Abb. b*** ***Abb. c***

Rekonstitution mit dem BAXJECT III-System

– Nicht verwenden, wenn der Verschluss auf der Blisterpackung nicht vollständig versiegelt ist.

1. Wenn das Produkt noch im Kühlschrank gelagert wird, die versiegelte Blisterpackung (mit Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflaschen vormontiert in das Systemzur Rekonstitution) aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur (zwischen 15°C und 25°C)erreichen lassen.
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Die ADVATE-Verpackung durch Abziehen des Verschlusses öffnen. Das BAXJECT III-System aus der Blisterpackung nehmen.
4. Die ADVATE Pulverdurchstechflasche auf eine ebene Fläche stellenen, wobei sich die Lösungsmitteldurchstechflasche oben befindet (Abb. 1). Die Lösungsmitteldurchstechflasche ist mit einem blauen Streifen gekennzeichnet. Die blaue Kappe nicht entfernen, bis dies in einem späteren Schritt verlangt wird.
5. Mit einer Hand die ADVATE Pulverdurchstechflasche im BAXJECT III-System festhalten, mit der anderen Hand die Lösungsmitteldurchstechflasche fest nach unten drücken, bis das System vollständig zusammengedrückt ist und das Lösungsmittel nach unten in die ADVATE-Durchstechflasche fließt (Abb. 2). Das System nicht neigen, bis der Transfer abgeschlossen ist.
6. Überprüfen Sie, ob das Lösungsmittel vollständig übertragen wurde. Vorsichtig schwenken bis die gesamte Substanz vollständig gelöst ist. Vergewissern Sie sich, dass sich das ADVATE-Pulver vollständig aufgelöst hat, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Gerätefilter gelangt. Das Produkt löst sich rasch (üblicherweise in weniger als 1 Minute). Nach Rekonstitution sollte die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.

Abb. 1

Abb.2

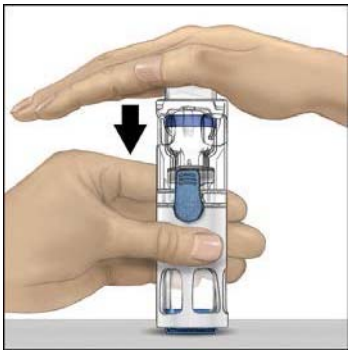

Abb. 3

Verabreichung

Auf aseptische Arbeitsweise achten

Wenn es Lösung und Behältnisse zulassen, sind Parenteralia vor der Verabreichung immer auf Schwebeteilchen zu überprüfen. Nur klare, farblose Lösungen verwenden.

1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II / BAXJECT III entfernen. ***Keine Luft in die Spritze aufziehen.*** Die Spritze an den BAXJECT II / BAXJECT III anschließen.
2. Das System umdrehen (mit der Konzentrat-Durchstechflasche nach oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen.
3. Die Spritze entfernen.
4. Das Miniinfusionsset an die Spritze anschließen und das Präparat intravenös injizieren. Die Lösung sollte langsam, mit einer Geschwindigkeit die dem Patienten angenehm ist und maximal 10 ml/Minute beträgt, verabreicht werden. Der Puls des Patienten sollte vor und während der Verabreichung von ADVATE gemessen werden. Eine deutliche Erhöhung der Pulsfrequenz kann durch Verlangsamen oder zeitweiliges Unterbrechen der Injektion meist sofort wieder gesenkt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

7. Inhaber der Zulassung

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/03/271/007, 017

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Dezember 2011 / 2. März 2014

10. Stand der Information

Jänner 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.