

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE enthält ungefähr 50 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:

$$\text{Erforderliche Einheiten (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (\%)} \times 0,5$$

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 Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

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 Inhibortiters) 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 Halbwertszeiten 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.

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 Überempfindlichkeitsreaktion 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 Anaphylaxie aufgeklärt sein.

Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardschocktherapie durchgeführt werden.

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.

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 dringend 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 spezialisierten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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
Herzkrankungen	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

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen		
MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit^a
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 Verabreichungen 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome durch Überdosierung mit rekombinatem 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 Gerinnungsbildung 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-Inhibitorbildungen (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.

Risikofaktoren für die Bildung von Inhibitoren waren in dieser Studie 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-Dosierungsregime 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 $\leq 2\%$) 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 \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Angepasste inkrementelle Recovery bei Cmax (I.E./dl pro IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halbwertszeit (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale Plasmakonzentration nach der Infusion (I.E./dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1

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)
Mittlere Verweildauer (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.

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 5 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 5 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 5 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

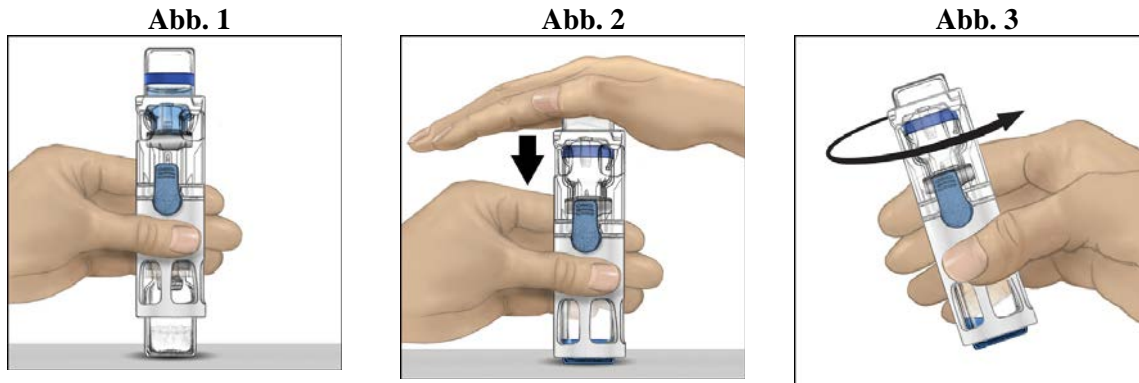
1. Wenn das Produkt noch im Kühlschrank gelagert wird, beide Durchstechflaschen mit ADVATE Pulver und Lösungsmittel aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur (zwischen 15 und 25°C) erreichen lassen.
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Schutzkappen von den Durchstechflaschen 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 beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das beige packte 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.



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 System zur 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 stellen, 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.



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/1/03/271/001
EU/1/03/271/011

9. DATUM DER ERSTEN ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE enthält ungefähr 100 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:

$$\text{Erforderliche Einheiten (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (\%)} \times 0,5$$

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 Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

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 Halbwertszeiten 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.

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 Überempfindlichkeitsreaktion 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 Anaphylaxie aufgeklärt sein.

Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardschocktherapie durchgeführt werden.

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.

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 dringend 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 spezialisierten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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
Herzkrankungen	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

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen		
MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit^a
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 Gefäßpunkionsstelle	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 Verabreichungen 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome durch Überdosierung mit rekombinalem 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 Gerinnungsbildung 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-Inhibitorbildungen (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.

Risikofaktoren für die Bildung von Inhibitoren waren in dieser Studie 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-Dosierungsregime 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 $\leq 2\%$) 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.

Parameter (Mittel \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Angepasste inkrementelle Recovery bei Cmax (I.E./dl pro IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halbwertszeit (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale Plasmakonzentration nach der Infusion (I.E./dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1

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)
Mittlere Verweildauer (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.

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

- ADVATE mit BAXJECT II-Gerät: Jede Einzelpackung besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver, einer Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel und einem Gerät zur Rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE im BAXJECT III-System: Jede Einzelpackung enthält ein für die Verwendung vorbereitetes BAXJECT III-System in einer versiegelten Blisterpackung (die Pulver-Durchstechflasche und die Durchstechflasche mit 5 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 beige packte 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

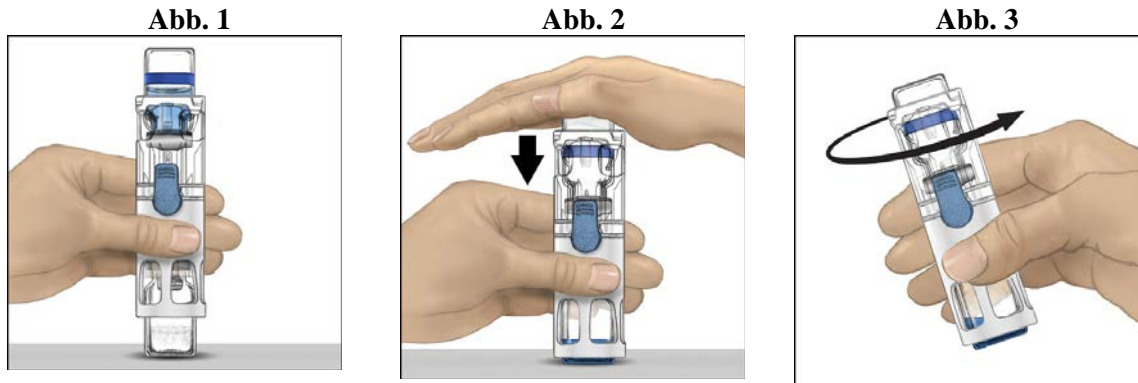
1. Wenn das Produkt noch im Kühlschrank gelagert wird, beide Durchstechflaschen mit ADVATE Pulver und Lösungsmittel aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur (zwischen 15 und 25°C) erreichen lassen.
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Schutzkappen von den Durchstechflaschen 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 beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das beige packte 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.



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 System zur 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 stellen, 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.

- 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.



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.

- Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II / BAXJECT III entfernen. **Keine Luft in die Spritze aufziehen.** Die Spritze an den BAXJECT II / BAXJECT III anschließen.
- Das System umdrehen (mit der Konzentrat-Durchstechflasche nach oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen.
- Die Spritze entfernen.
- 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/1/03/271/002
EU/1/03/271/012

9. DATUM DER ERSTEN ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE enthält ungefähr 200 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:

$$\text{Erforderliche Einheiten (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (\%)} \times 0,5$$

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 Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

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 Halbwertszeiten 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.

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 Überempfindlichkeitsreaktion 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 Anaphylaxie aufgeklärt sein.

Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardschocktherapie durchgeführt werden.

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.

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 dringend 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 spezialisierten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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
Herzkrankungen	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

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen		
MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit^a
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 Verabreichungen 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome durch Überdosierung mit rekombinalem 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 Gerinnungsbildung 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-Inhibitorbildungen (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.

Risikofaktoren für die Bildung von Inhibitoren waren in dieser Studie 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-Dosierungsregime 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 $\leq 2\%$) 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 \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Angepasste inkrementelle Recovery bei Cmax (I.E./dl pro IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halbwertszeit (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale Plasmakonzentration nach der Infusion (I.E./dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1

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)
Mittlere Verweildauer (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.

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

- ADVATE mit BAXJECT II-Gerät: Jede Einzelpackung besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver, einer Durchstechflasche mit 5 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 5 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

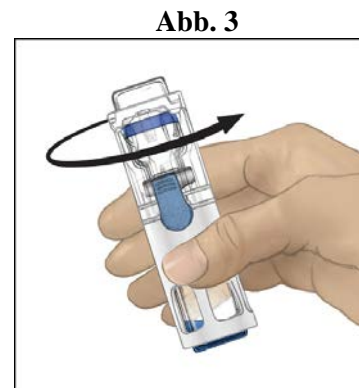
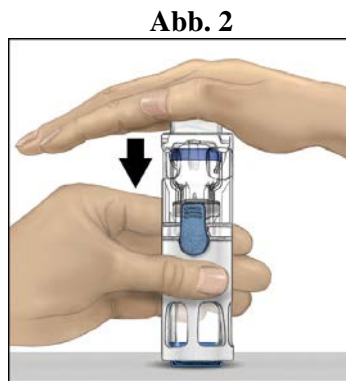
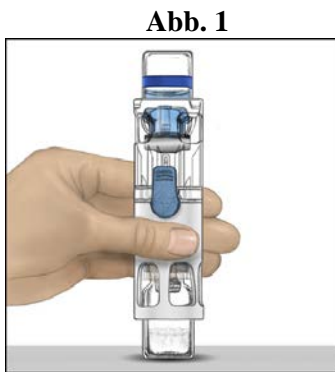
- Zur Rekonstitution nur das beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
 - Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
 - Auf aseptische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



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 System zur 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 stellen, 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.



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/1/03/271/003
 EU/1/03/271/013

9. DATUM DER ERSTEN ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1500 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE enthält ungefähr 300 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:

$$\text{Erforderliche Einheiten (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (\%)} \times 0,5$$

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 Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

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 Halbwertszeiten 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.

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 Überempfindlichkeitsreaktion 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 Anaphylaxie aufgeklärt sein.

Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardschocktherapie durchgeführt werden.

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.

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 dringend 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 spezialisierten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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
Herzkrankungen	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

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen		
MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit^a
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 Verabreichungen 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome durch Überdosierung mit rekombinatem 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 Gerinnungsbildung 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-Inhibitorbildungen (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.

Risikofaktoren für die Bildung von Inhibitoren waren in dieser Studie 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-Dosierungsregime 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 $\leq 2\%$) 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 \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Angepasste inkrementelle Recovery bei Cmax (I.E./dl pro IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halbwertszeit (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale Plasmakonzentration nach der Infusion (I.E./dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1

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)
Mittlere Verweildauer (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.

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

- ADVATE mit BAXJECT II-Gerät: Jede Einzelpackung besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver, einer Durchstechflasche mit 5 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 5 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.

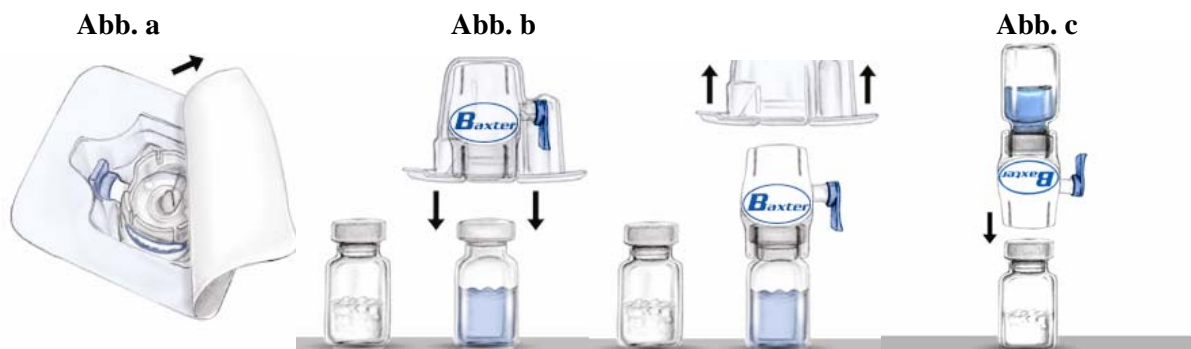
Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

- 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

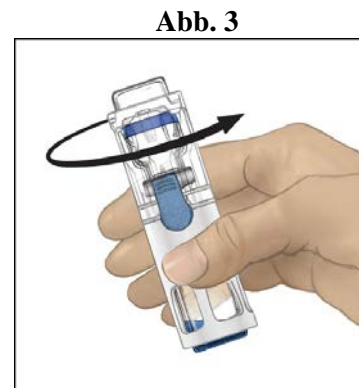
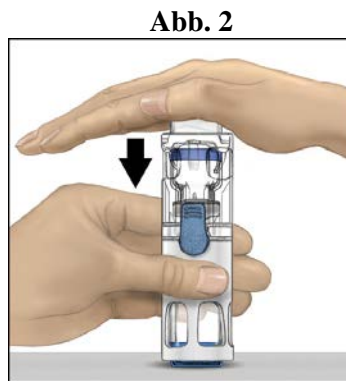
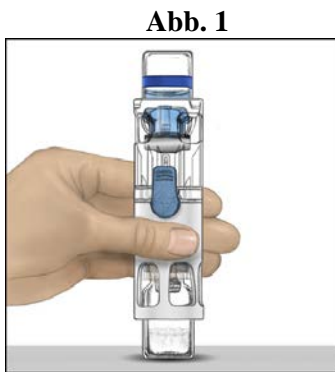
- Zur Rekonstitution nur das beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
 - Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
 - Auf aseptische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



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 System zur 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 stellen, 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.



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/1/03/271/004
 EU/1/03/271/014

9. DATUM DER ERSTEN ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE enthält ungefähr 400 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:

$$\text{Erforderliche Einheiten (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (\%)} \times 0,5$$

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 Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

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 Inhibortiters) 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 Halbwertszeiten 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.

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 Überempfindlichkeitsreaktion 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 Anaphylaxie aufgeklärt sein.

Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardschocktherapie durchgeführt werden.

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.

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 dringend 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 spezialisierten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen		
MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit^a
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 Verabreichungen 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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-Inhibitorbildungen (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.

Risikofaktoren für die Bildung von Inhibitoren waren in dieser Studie 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-Dosierungsregime 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 $\leq 2\%$) 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 \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Angepasste inkrementelle Recovery bei Cmax (I.E./dl pro IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halbwertszeit (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale Plasmakonzentration nach der Infusion (I.E./dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1

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)
Mittlere Verweildauer (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.

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

- ADVATE mit BAXJECT II-Gerät: Jede Einzelpackung besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver, einer Durchstechflasche mit 5 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 5 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.

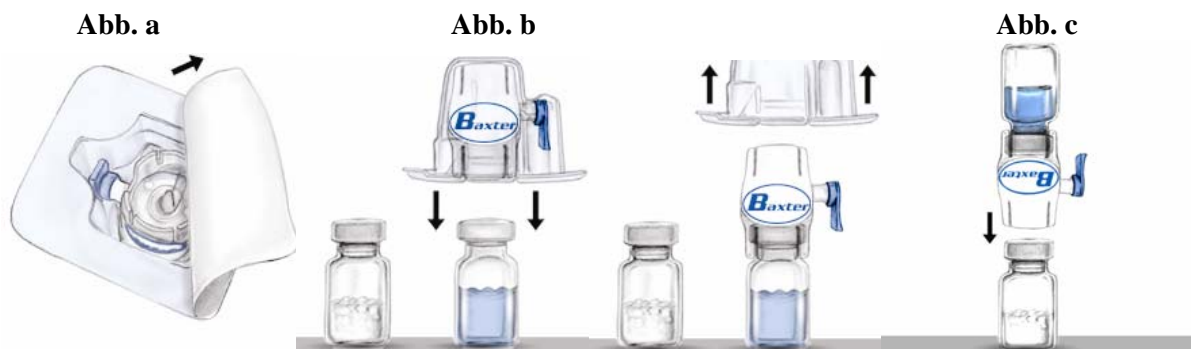
Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

- 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

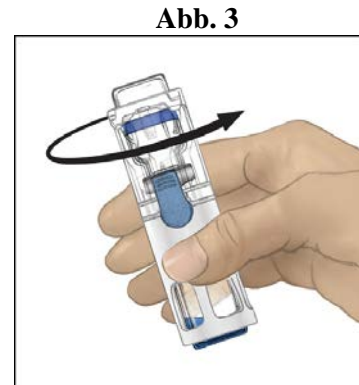
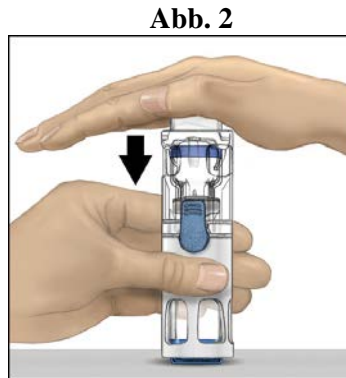
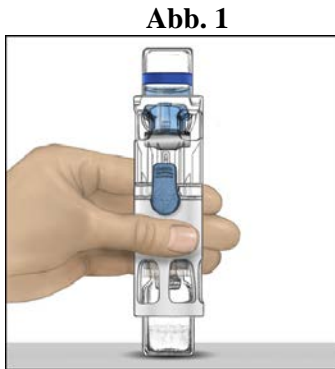
- Zur Rekonstitution nur das beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
 - Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
 - Auf aseptische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



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 System zur 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 stellen, 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.



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/1/03/271/005
 EU/1/03/271/015

9. DATUM DER ERSTEN ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE enthält ungefähr 600 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:

$$\text{Erforderliche Einheiten (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (\%)} \times 0,5$$

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 Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

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 Halbwertszeiten 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.

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 Überempfindlichkeitsreaktion 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 Anaphylaxie aufgeklärt sein.

Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardschocktherapie durchgeführt werden.

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.

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 dringend 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 spezialisierten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen		
MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit^a
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 Verabreichungen 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome durch Überdosierung mit rekombinalem 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 Gerinnungsbildung 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-Inhibitorbildungen (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.

Risikofaktoren für die Bildung von Inhibitoren waren in dieser Studie 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-Dosierungsregime 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 $\leq 2\%$) 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.

Parameter (Mittel \pm 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 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Angepasste inkrementelle Recovery bei Cmax (I.E./dl pro IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halbwertszeit (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale Plasmakonzentration nach der Infusion (I.E./dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1

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)
Mittlere Verweildauer (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.

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

- ADVATE mit BAXJECT II-Gerät: Jede Einzelpackung besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver, einer Durchstechflasche mit 5 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 5 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.

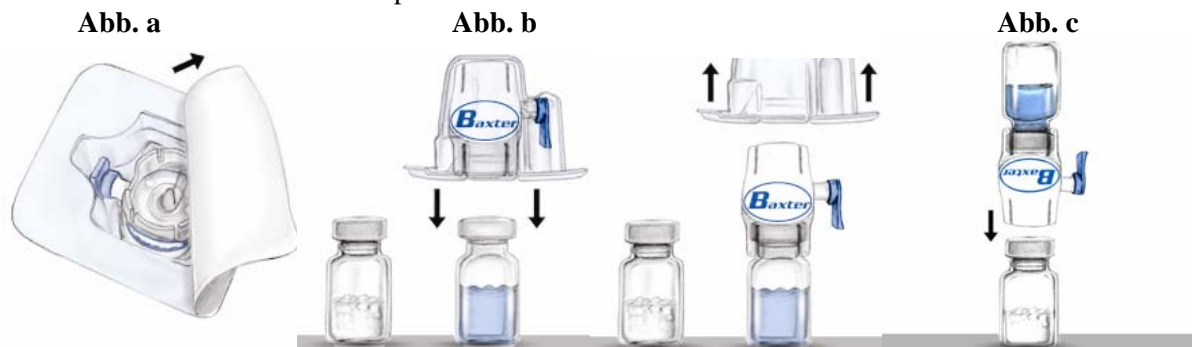
Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

- 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

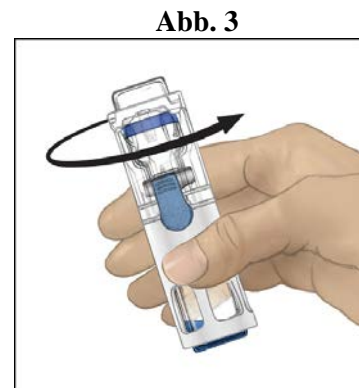
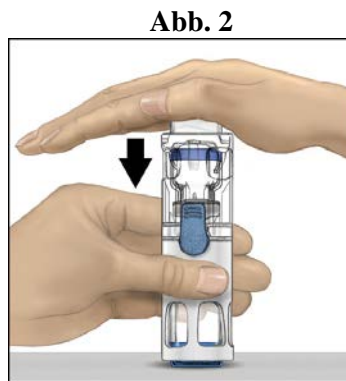
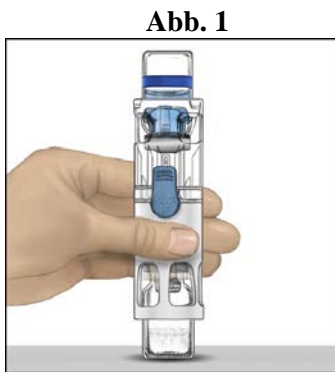
- Zur Rekonstitution nur das beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
 - Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
 - Auf aseptische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



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 System zur 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 stellen, 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.



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/1/03/271/006
 EU/1/03/271/016

9. DATUM DER ERSTEN ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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:

$$\text{Erforderliche Einheiten (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (\%)} \times 0,5$$

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 Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

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 Halbwertszeiten 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 Überempfindlichkeitsreaktion 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 Anaphylaxie 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 gering 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 dringend 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 spezialisierten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen		
MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit^a
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 Verabreichungen 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Gerinnungsbildung 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.

Risikofaktoren für die Bildung von Inhibitoren waren in dieser Studie 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-Dosierungsregime 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 $\leq 2\%$) 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 Cmax (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 Verweildauer (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 (Cmax - Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei Cmax 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 vorbereitetes 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.

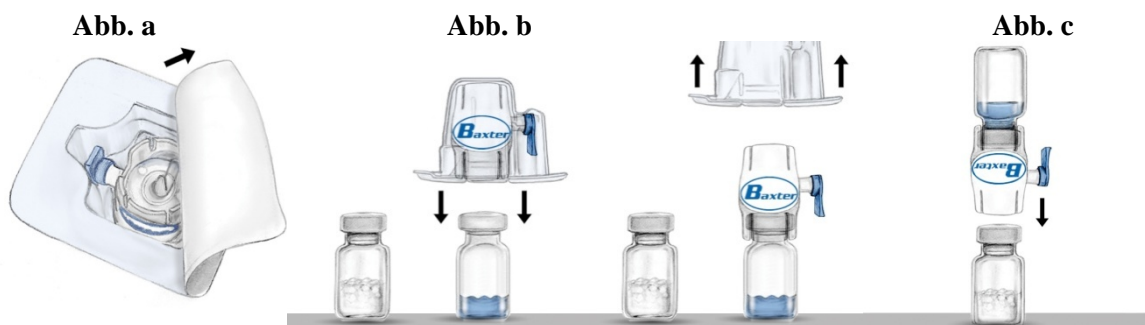
Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

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

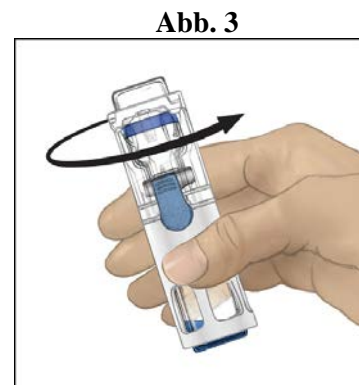
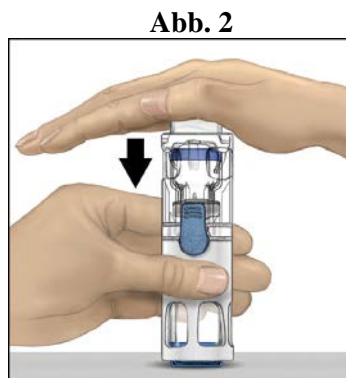
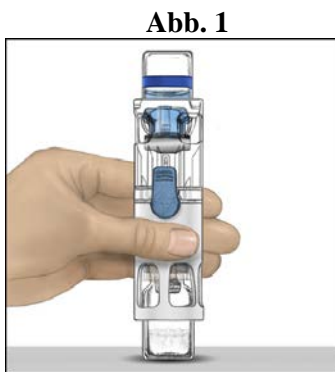
- Zur Rekonstitution nur das beigepackte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
 - Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
 - Auf aseptische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



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 System zur 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 stellen, 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.



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

EU/1/03/271/017

9. DATUM DER ERSTEN ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE enthält ungefähr 250 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:

$$\text{Erforderliche Einheiten (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (\%)} \times 0,5$$

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 Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

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 Überempfindlichkeitsreaktion 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 Anaphylaxie 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 dringend 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 spezialisierten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen		
MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit^a
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 Verabreichungen 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Gerinnungsbildung 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-Inhibitorbildungen (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.

Risikofaktoren für die Bildung von Inhibitoren waren in dieser Studie 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-Dosierungsregime 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 $\leq 2\%$) 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 Cmax (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 Verweildauer (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 (Cmax - Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei Cmax 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 vorbereitetes 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.

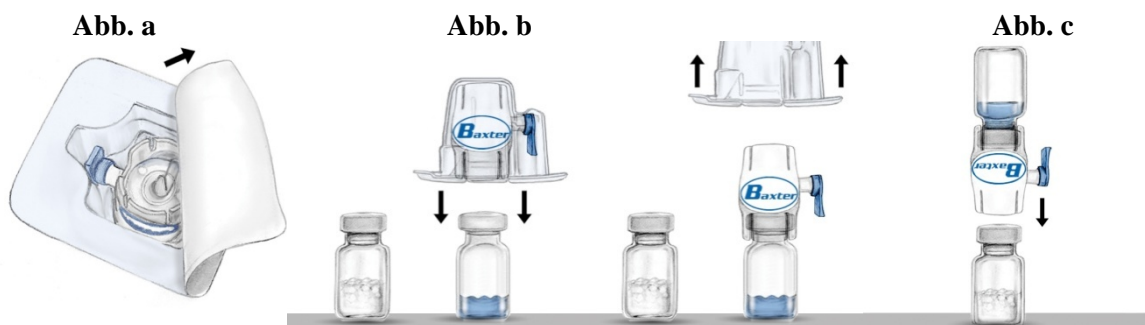
Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

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

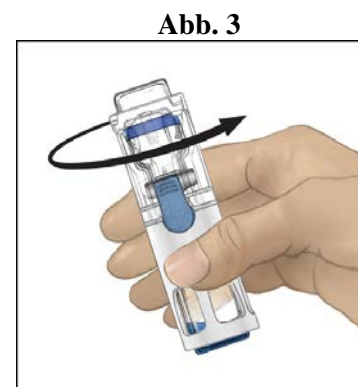
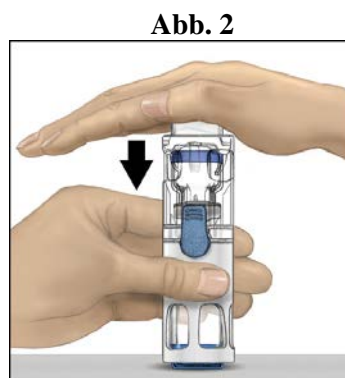
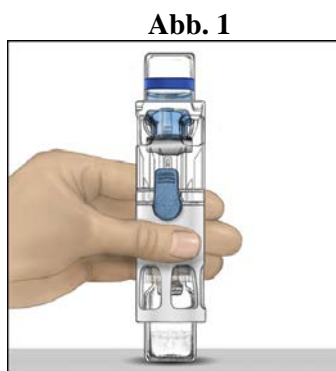
- Zur Rekonstitution nur das beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
 - Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
 - Auf aseptische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



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 System zur 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 stellen, 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.



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/1/03/271/008

EU/1/03/271/018

9. DATUM DER ERSTEN ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE enthält ungefähr 500 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:

$$\text{Erforderliche Einheiten (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (\%)} \times 0,5$$

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 Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

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 Inhibortiters) 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 Halbwertszeiten 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 Überempfindlichkeitsreaktion 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 Anaphylaxie 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 dringend 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 spezialisierten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen		
MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit^a
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 Verabreichungen 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome durch Überdosierung mit rekombinatem 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 Gerinnungsbildung 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.

Risikofaktoren für die Bildung von Inhibitoren waren in dieser Studie 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-Dosierungsregime 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 $\leq 2\%$) 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 Verweildauer (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 vorbereitetes 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.

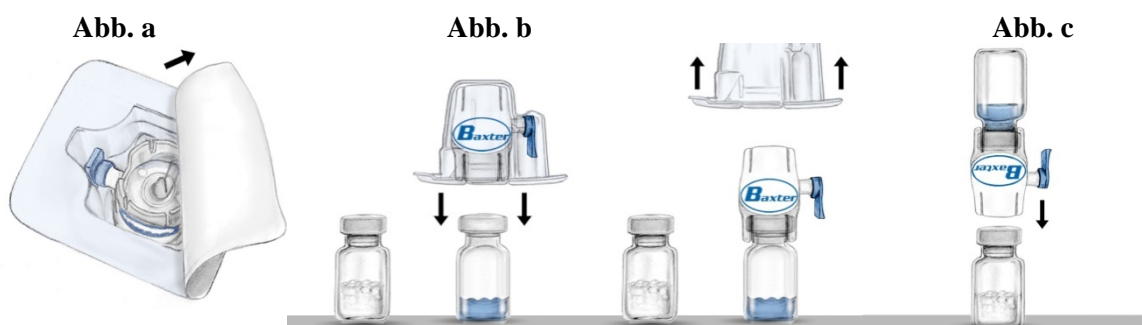
Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

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

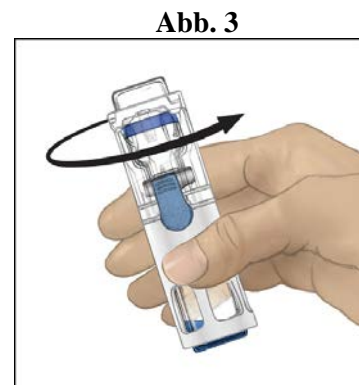
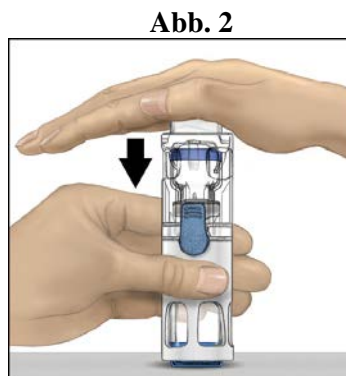
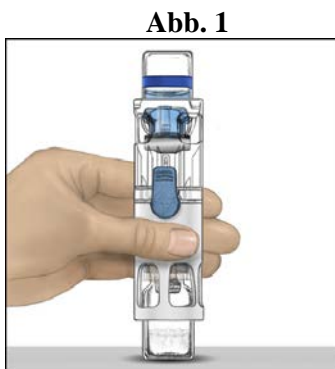
- Zur Rekonstitution nur das beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
 - Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
 - Auf aseptische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



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 System zur 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 stellen, 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.



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/1/03/271/009
EU/1/03/271/019

9. DATUM DER ERSTEN ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1500 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE enthält ungefähr 750 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:

$$\text{Erforderliche Einheiten (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (\%)} \times 0,5$$

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 Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraction.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

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 Inhibitor-titers) 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 Halbwertszeiten 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 Überempfindlichkeitsreaktion 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 Anaphylaxie 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 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 dringend 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 spezialisierten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen		
MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit^a
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 Verabreichungen 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome durch Überdosierung mit rekombinatem 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 Gerinnungsbildung 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 transients Inhibitor eingestuft wurde.

Risikofaktoren für die Bildung von Inhibitoren waren in dieser Studie 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-Dosierungsregime 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 $\leq 2\%$) 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 Cmax (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 Verweildauer (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 (Cmax - Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei Cmax 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 vorbereitetes 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.

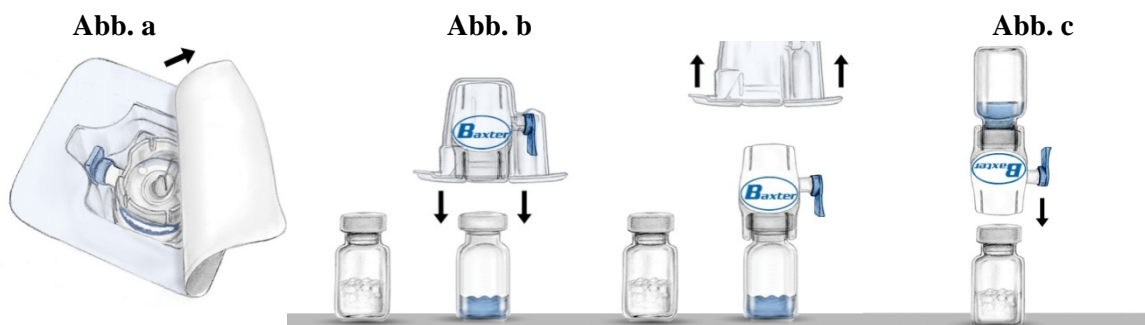
Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

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

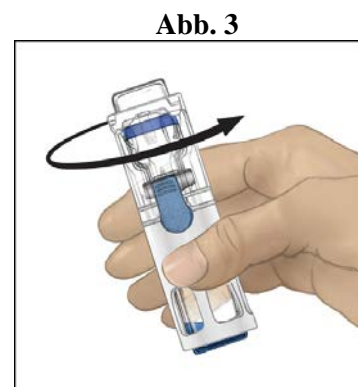
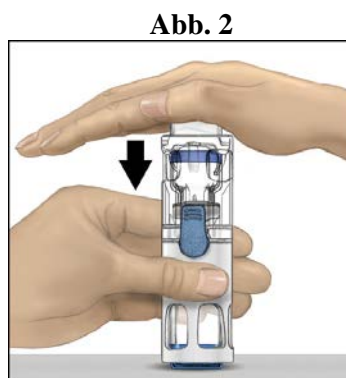
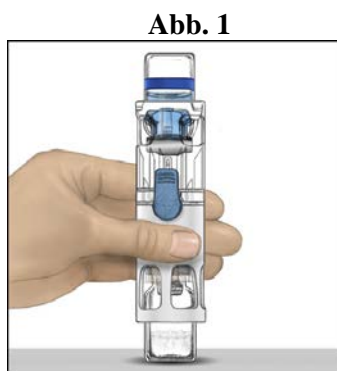
- Zur Rekonstitution nur das beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
 - Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
 - Auf aseptische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



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 System zur 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 stellen, 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.



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/1/03/271/010

EU/1/03/271/020

9. DATUM DER ERSTEN ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Baxalta Manufacturing Sàrl
Route de Pierre-à-Bot 111
CH-2000 Neuchâtel
Schweiz

Baxalta Manufacturing SARL
Singapore Branch
2A Woodlands Industrial Park D Street 2
Singapore 737779
Singapur

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgien

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten

und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa, ca. 50 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 250 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT II-Medizinprodukt

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 250

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa
Zur i.v. Anwendung.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.
Nur zur einmaligen Anwendung.

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E. Octocog alfa

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa, ca. 50 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 250 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT III-System

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 250

MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN

ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution verwenden.
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
Pulverdurchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, vormontiert in das BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN
EINHEITENETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

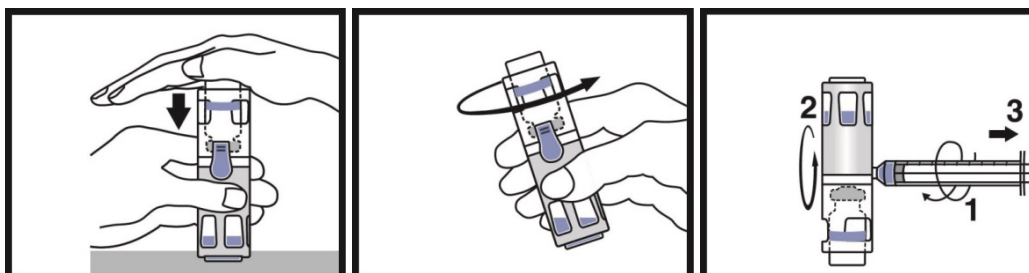
3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 250

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa, ca. 100 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 500 I.E Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT II-Medizinprodukt.

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 500

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa
Zur i.v. Anwendung.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.
Nur zur einmaligen Anwendung.

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 I.E. Octocog alfa

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa, ca. 100 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 500 I.E Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT III-System.

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 500

MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN

ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel für zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
Pulver-Durchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN
EINHEITENETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

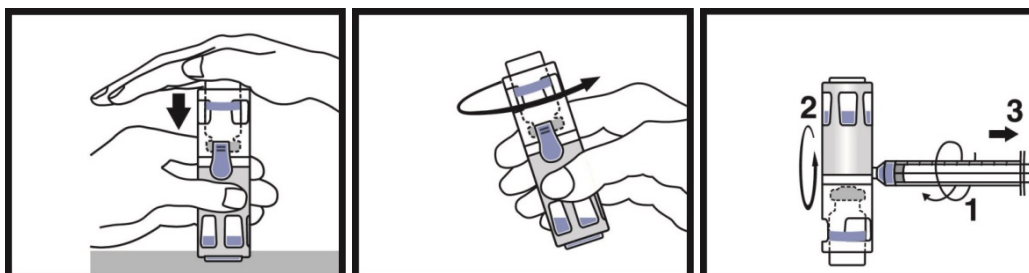
3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 500

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Octocog alfa, ca. 200 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1000 I.E Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT II-Medizinprodukt

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 1000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa
Zur i.v. Anwendung.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.
Nur zur einmaligen Anwendung

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1000 I.E. Octocog alfa

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Octocog alfa, ca. 200 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1000 I.E Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT III-System

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/013

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 1000

MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN

ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Octocog alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
Pulver-Durchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN
EINHEITENETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1000

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

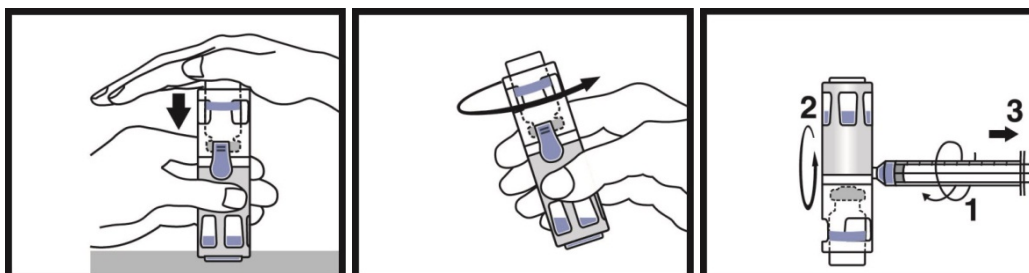
3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 1000

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 1500 I.E. Octocog alfa, ca. 300 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1500 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT II-Medizinprodukt

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 1500

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 1500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa
Zur i.v. Anwendung.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.
Nur zur einmaligen Anwendung.

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1500 I.E. Octocog alfa

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke,

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 1500 I.E. Octocog alfa, ca. 300 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1500 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das 1 BAXJECT III-System

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/014

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 1500

MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN

ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Octocog alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
Pulver-Durchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN
EINHEITENETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1500

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

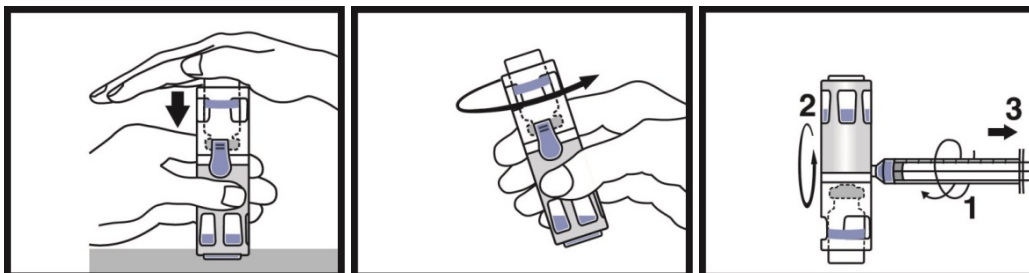
3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 1500

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 2000 I.E. Octocog alfa, ca. 400 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 2000 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT II-Medizinprodukt

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 2000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa
Zur i.v. Anwendung.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.
Nur zur einmaligen Anwendung

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2000 I.E. Octocog alfa,

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 2000 I.E. Octocog alfa, ca. 400 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 2000 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT III-System

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/015

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 2000

MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN

EINHEITENETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
Pulver-Durchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN
EINHEITENETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 2000

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

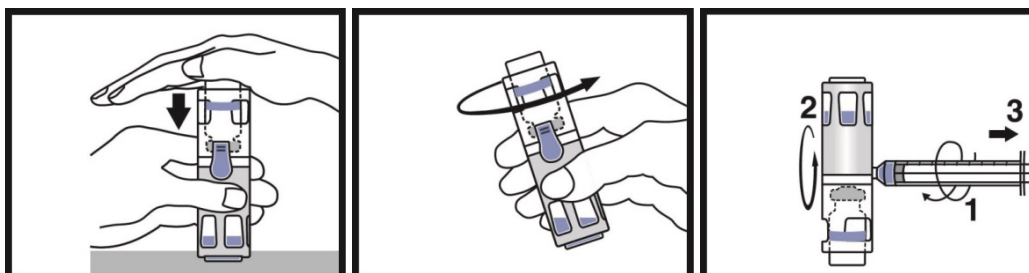
3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 2000

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 3000 I.E. Octocog alfa, ca. 600 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 3000 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT II-Medizinprodukt.

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 3000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa
Zur i.v. Anwendung.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.
Nur zur einmaligen Anwendung

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3000 I.E. Octocog alfa

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 3000 I.E. Octocog alfa, ca. 600 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 3000 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT III-System.

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/016

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 3000

MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN

ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
Pulver-Durchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN
EINHEITENETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 3000

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

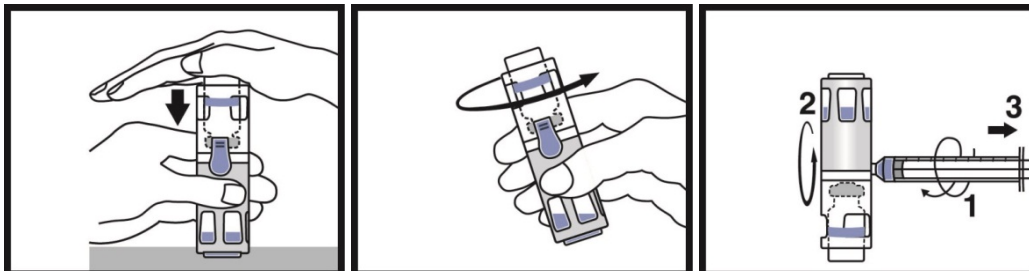
3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 3000

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa, ca. 125 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 250 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT II-Medizinprodukt

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 250

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa
Zur i.v. Anwendung.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.
Nur zur einmaligen Anwendung.

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E. Octocog alfa

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa, ca. 125 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 250 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT I-System

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/017

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 250

MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN

ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
Pulver-Durchstechflasche und 2 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN
EINHEITENETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

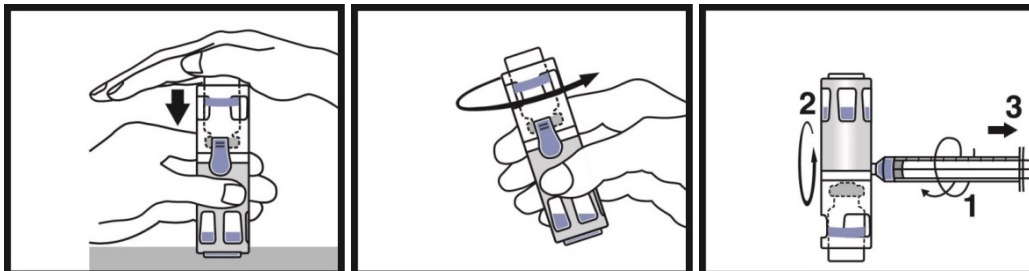
3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 250

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa, ca. 250 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 500 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT II-Medizinprodukt

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 500

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa
Zur i.v. Anwendung.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.
Nur zur einmaligen Anwendung.

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 I.E. Octocog alfa

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa, ca. 250 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 500 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT III-System

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/018

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 500

MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN

ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
Pulver-Durchstechflasche und 2 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN
EINHEITENETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

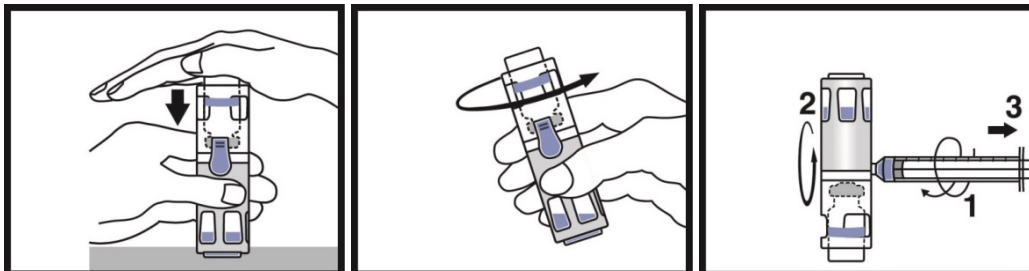
3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 500

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Octocog alfa, ca. 500 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1000 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT II-Medizinprodukt

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 1000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa
Zur i.v. Anwendung.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.
Nur zur einmaligen Anwendung.

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1000 I.E. Octocog alfa

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Octocog alfa, ca. 500 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1000 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT III-System

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/019

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 1000

MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN

ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
Pulver-Durchstechflasche und 2 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN
EINHEITENETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1000

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

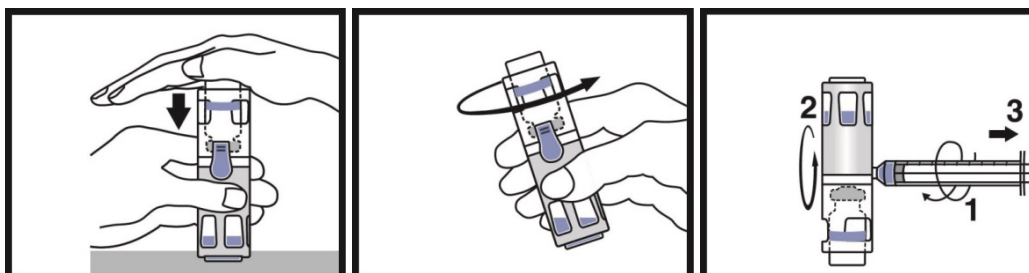
3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 1000

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 1500 I.E. Octocog alfa, ca. 750 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1500 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT II-Gerät

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 1500

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 1500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa
Zur i.v. Anwendung.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.
Nur zur einmaligen Anwendung.

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1500 I.E. Octocog alfa

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT II-GERÄT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche: 1500 I.E. Octocog alfa, ca. 750 I.E./ml nach Rekonstitution
Spezifische Aktivität: ca. 4.000 - 10.000 I.E./ mg Protein

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1500 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das 1 BAXJECT III-System

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:
Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:
Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sofort oder innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/271/020

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ADVATE 1500

MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN

ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Octocog alfa

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
Pulver-Durchstechflasche und 2 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN
EINHEITENETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1500

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxter AG

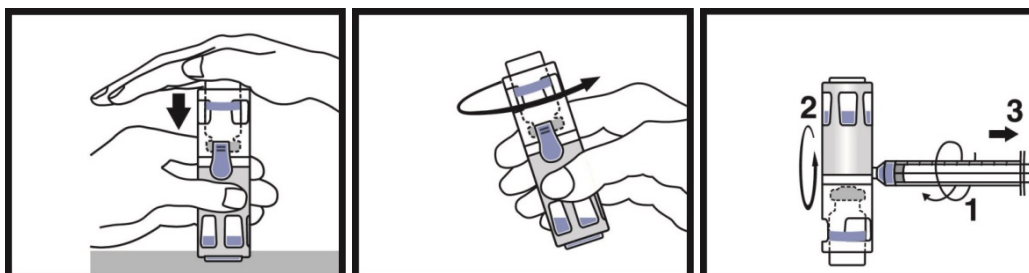
3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADVATE 1500

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL

DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADVATE beachten?
3. Wie ist ADVATE anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADVATE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?

ADVATE enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Octocog alfa, Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, hergestellt mittels rekombinanter DNS-Technologie. Faktor VIII ist notwendig um im Blut Gerinnsel zu bilden und so Blutungen zu stoppen. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) fehlt er oder funktioniert nicht richtig.

ADVATE wird bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (einer erbten Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an Faktor VIII verursacht wird) zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen eingesetzt.

ADVATE wird ohne Zusatz eines menschlichen oder tierischen Proteins während des gesamten Produktionsprozesses hergestellt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADVATE beachten?

ADVATE darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterprotein sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADVATE anwenden. Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie kürzlich mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, besonders wenn Sie Inhibitoren entwickelt haben. Dann besteht nämlich ein erhöhtes Risiko, dass dies abermals auftritt. Inhibitoren sind neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII, die die Wirksamkeit von ADVATE, Blutungen zu verhindern oder zu kontrollieren, vermindern. Die Entwicklung von Inhibitoren ist eine bekannte Komplikation der Hämophilie A Behandlung. Falls Ihre Blutungen mit ADVATE nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine plötzliche, schwere allergische Reaktion) auf ADVATE entwickeln. Sie sollten über frühe Anzeichen einer solchen allergischen Reaktion wie Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindel informiert sein. Diese Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks darstellen, der zusätzlich folgende Symptome einschließen kann: extremer Schwindel, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden.

Treten irgendwelche dieser Symptome auf, brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Schwere Symptome wie z. B. Atembeschwerden und (Beinahe-) Ohnmacht benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.

Patienten, die Faktor-VIII-Inhibitoren entwickeln

Wenn die erwarteten Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Plasma mit ADVATE nicht erreicht werden oder die Blutung nicht ausreichend beherrscht werden kann, könnte dies an der Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitoren liegen. Dies wird von Ihrem Arzt abgeklärt. Möglicherweise werden Sie höhere ADVATE-Dosen oder sogar ein anderes Produkt benötigen, um die Blutungen zu kontrollieren. Steigern Sie die Gesamtdosis von ADVATE zur Kontrolle Ihrer Blutung nicht, ohne Ihren Arzt zu befragen.

Kinder und Jugendliche

Die genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (im Alter von 0 bis 18 Jahren).

Anwendung von ADVATE zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

ADVATE enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,45 mmol Natrium (10 mg) pro Durchstechflasche. Dies muss bei Patienten, die einer natriumkontrollierten Diät unterliegen, berücksichtigt werden.

3. Wie ist ADVATE anzuwenden?

Die Behandlung mit ADVATE wird von einem in der Behandlung von Hämophilie A erfahrenen Arzt eingeleitet.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis ADVATE (in internationalen Einheiten oder I.E.) berechnen, abhängig von Ihrem körperlichen Befinden und Ihrem Körpergewicht, und ob es zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Blutungen eingesetzt wird. Die Anwendungshäufigkeit hängt davon ab, wie gut

ADVATE bei Ihnen wirkt. Normalerweise wird die Ersatztherapie mit ADVATE lebenslang durchgeführt.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosierung mit Octocog alfa beträgt 20-40 I.E. pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 2-3 Tage. In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

Behandlung von Blutungen

Die Dosis von Octocog alfa wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht und den angestrebten Faktor VIII-Spiegeln errechnet. Der erforderliche Faktor VIII-Spiegel hängt von der Schwere und dem Ort der Blutung ab.

$$\text{Dosis (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor VIII-Anstieg (\% \text{ des Normalwertes})} \times 0,5$$

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von ADVATE unzureichend ist, informieren Sie Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird in regelmäßigen Abständen geeignete Labortests durchführen, um sicherzustellen, dass Sie ausreichende Faktor-VIII-Spiegel haben. Dies ist besonders bei größeren, chirurgischen Eingriffen wichtig.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 0 bis 18 Jahren)

Bei der Behandlung von Blutungen unterscheidet sich die Dosierung bei Kindern nicht von der Dosierung bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 6 Jahren werden zur Vorbeugung von Blutungen Dosen zwischen 20 und 50 I.E. pro kg Körpergewicht drei bis viermal wöchentlich empfohlen. Die Verabreichung von ADVATE an Kinder (intravenös) erfolgt genauso wie bei Erwachsenen. Für häufige Infusionen von Faktor-VIII-Produkten könnte das Anlegen eines zentralvenösen Zugangs (Katheter) notwendig werden.

Wie ADVATE angewendet wird

ADVATE wird normalerweise vom Arzt oder dem Krankenpflegepersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Wenn Sie selbst oder eine andere Person ADVATE verabreichen, darf dies nur nach einem entsprechenden Training geschehen. Am Ende der Packungsbeilage finden Sie genaue Informationen zur Selbstbehandlung.

Wenn Sie eine größere Menge von ADVATE angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie ADVATE immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht ganz sicher sind. Sollten Sie eine größere Menge angewendet haben, wenden Sie sich bitte schnellstmöglich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von ADVATE vergessen haben

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Injizieren Sie die nächste Dosis wie geplant und setzen Sie die Verabreichung wie von Ihrem Arzt vorgeschrieben fort.

Wenn Sie die Anwendung von ADVATE abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von ADVATE nicht ab ohne Ihren Arzt zu befragen.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn **plötzliche, schwere (anaphylaktische) Nebenwirkungen** auftreten, **muss** die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen**, wenn Sie eines der folgenden Frühsymptome für allergische Reaktionen beobachten:

- Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,
- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,
- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindel und Bewusstlosigkeit.

Schwere Nebenwirkungen einschließlich Atemnot und (Beinahe-) Ohnmachten erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
Faktor-VIII-Inhibitoren, Kopfschmerzen und Fieber

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
Schwindel, Grippe, Ohnmacht, anormal langsamer oder schneller Herzschlag, rote, juckende Pickel auf der Haut, Beklemmungsgefühl in der Brust, Bluterguss an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Juckreiz, verstärktes Schwitzen, ungewöhnliches Geschmackempfinden, Hitzewallungen, Migräne, Gedächtnisstörungen, Schüttelfrost, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, rauher Hals, Entzündungen der Lymphgefäße, Blässe, Augenentzündungen, Hautausschläge, extremes Schwitzen, Anschwellen von Füßen und Beinen, Hämatokritabfall, Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Monozyten) sowie Schmerzen im Oberbauch oder unteren Brustbereich

In Verbindung mit Operationen

Katheterinfektionen, geringere Anzahl der roten Blutkörperchen, Anschwellen von Gliedmaßen und Gelenken, verlängerte Blutung nach der Entfernung einer Drainage, verminderter Faktor-VIII-Spiegel und postoperative Hämatome.

In Verbindung mit zentralvenösen Kathetern

Katheterinfektionen, generalisierte Infektion (im gesamten Körper) und Blutgerinnsel am Katheter.

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Potentiell lebensbedrohliche Reaktionen (Anaphylaxie) und andere allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), allgemeine Störungen (Müdigkeit, Energielosigkeit).

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Außer der Bildung von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) und Komplikationen im Zusammenhang mit Kathetern wurden in den klinischen Studien keine altersspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen festgestellt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ADVATE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

Während der Laufzeit kann die Pulverdurchstechflasche einmal für maximal sechs Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) aufbewahrt werden. In diesem Fall läuft die Haltbarkeit dieses Arzneimittels am Ende der sechs Monate oder an dem auf der Pulverdurchstechflasche aufgedruckten Datum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte notieren Sie das Ende der 6-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden.

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Das Arzneimittel unmittelbar nach dem vollständigen Lösen des Pulvers verbrauchen.

Nach dem Auflösen nicht wieder kühl lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ADVATE enthält

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, der mittels rekombinanter DNS-Technologie produziert wird). Jede Pulverdurchstechflasche enthält dem Namen entsprechend 250, 500, 1000, 1500, 2000 oder 3000 I.E. Octocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert).

Lösungsmitteldurchstechflasche: 5 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

Wie ADVATE aussieht und Inhalt der Packung

ADVATE liegt als weiße bis gelbliche, pulvrige Substanz vor.

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

Jede Packung beinhaltet des Weiteren ein Gerät zur Rekonstitution (BAXJECT II).

Pharmazeutischer Unternehmer

Baxter AG

Industriestrasse 67

A-1221 Wien, Österreich

Hersteller

Baxalta Belgium Manufacturing SA

Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines, Belgien

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines, Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.


Hinweise zur Auflösung und Verabreichung

Beim Auflösen und bei der Anwendung sind aseptische Techniken erforderlich.

Benutzen Sie zum Auflösen ausschließlich das sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Rekonstitutions-Gerät, das jeder Packung ADVATE beige packt ist. ADVATE darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADVATE den Namen und die Chargennummer des Produkts zu notieren.

Hinweise zur Herstellung der Lösung

- Nicht nach dem auf Durchstechflaschen und Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
 - Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist, wie in dem Symbol  angedeutet.
 - Nach dem Auflösen nicht kühlen.
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 beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das beige packte 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



Hinweise zur Injektion

Zur Verabreichung eine Luer-Lock-Spritze benutzen.

Wichtiger Hinweis:

- Nicht selbst verabreichen, bevor Sie das spezielle Training von Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenpflegepersonal erhalten haben.
 - Vor Verabreichung das Produkt auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüfen. Die Lösung sollte klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.
 - ADVATE nicht verwenden, wenn die Lösung trüb, nicht völlig klar oder nicht vollständig gelöst ist.
1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II entfernen. **Keine Luft in die Spritze aufziehen.** Die Spritze an den BAXJECT II anschließen (Abb.d).
 2. Das System umdrehen (mit der Konzentrat-Durchstechflasche nach oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen (Abb.e).
 3. Die Spritze entfernen.
 4. Schließen Sie das Miniinfusionsset an die Spritze an und injizieren Sie die rekonstituierte Lösung in eine Vene. Die Lösung sollte langsam mit einer Infusionsgeschwindigkeit, die dem Patienten zuträglich ist und 10 ml pro Minute nicht überschreitet, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
 5. Unverbrauchte Lösung sachgerecht entsorgen.

Abb. d

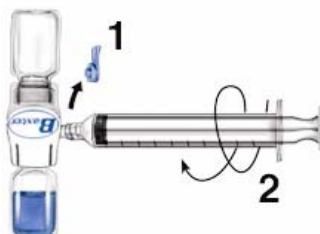
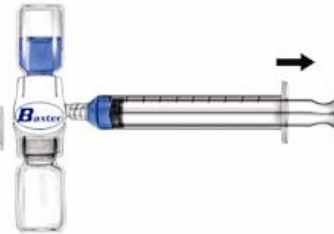


Abb. e



Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bedarfsbehandlung

Im Falle von Blutungsereignissen sollte der Faktor VIII-Spiegel innerhalb des entsprechenden Zeitraumes nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätswert (in % oder in I.E./ml) fallen.

Die folgende Tabelle kann als Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen oder Operationen dienen.

Die Dosis und die Verabreichungshäufigkeit sollten dem individuellen klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Unter bestimmten Umständen (d. h. Vorliegen eines niedrig-titrigen Inhibitors) können höhere Dosen, als gemäß der Formel errechnet, erforderlich sein.

Grad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADVATE beachten?
3. Wie ist ADVATE anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADVATE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?

ADVATE enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Octocog alfa, Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, hergestellt mittels rekombinanter DNS-Technologie. Faktor VIII ist notwendig um im Blut Gerinnsel zu bilden und so Blutungen zu stoppen. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) fehlt er oder funktioniert nicht richtig.

ADVATE wird bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (einer erbten Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an Faktor VIII verursacht wird) zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen eingesetzt.

ADVATE wird ohne Zusatz eines menschlichen oder tierischen Proteins während des gesamten Produktionsprozesses hergestellt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADVATE beachten?

ADVATE darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterprotein sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADVATE anwenden. Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie kürzlich mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, besonders wenn Sie Inhibitoren entwickelt haben. Dann besteht nämlich ein erhöhtes Risiko, dass dies abermals auftritt. Inhibitoren sind neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII, die die Wirksamkeit von ADVATE, Blutungen zu verhindern oder zu kontrollieren, vermindern. Die Entwicklung von Inhibitoren ist eine bekannte Komplikation der Hämophilie A Behandlung. Falls Ihre Blutungen mit ADVATE nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine plötzliche, schwere allergische Reaktion) auf ADVATE entwickeln. Sie sollten über frühe Anzeichen einer solchen allergischen Reaktion wie Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindel informiert sein. Diese Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks darstellen, der zusätzlich folgende Symptome einschließen kann: extremer Schwindel, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden.

Treten irgendwelche dieser Symptome auf, brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Schwere Symptome wie z. B. Atembeschwerden und (Beinahe-) Ohnmacht benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.

Patienten, die Faktor-VIII-Inhibitoren entwickeln

Wenn die erwarteten Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Plasma mit ADVATE nicht erreicht werden oder die Blutung nicht ausreichend beherrscht werden kann, könnte dies an der Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitoren liegen. Dies wird von Ihrem Arzt abgeklärt. Möglicherweise werden Sie höhere ADVATE-Dosen oder sogar ein anderes Produkt benötigen, um die Blutungen zu kontrollieren. Steigern Sie die Gesamtdosis von ADVATE zur Kontrolle Ihrer Blutung nicht, ohne Ihren Arzt zu befragen.

Kinder und Jugendliche

Die genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (im Alter von 0 bis 18 Jahren).

Anwendung von ADVATE zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

ADVATE enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,45 mmol Natrium (10 mg) pro Durchstechflasche. Dies muss bei Patienten, die einer natriumkontrollierten Diät unterliegen, berücksichtigt werden.

3. Wie ist ADVATE anzuwenden?

Die Behandlung mit ADVATE wird von einem in der Behandlung von Hämophilie A erfahrenen Arzt eingeleitet.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis ADVATE (in internationalen Einheiten oder I.E.) berechnen, abhängig von Ihrem körperlichen Befinden und Ihrem Körpergewicht, und ob es zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Blutungen eingesetzt wird. Die Anwendungshäufigkeit hängt davon ab, wie gut

ADVATE bei Ihnen wirkt. Normalerweise wird die Ersatztherapie mit ADVATE lebenslang durchgeführt.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosierung mit Octocog alfa beträgt 20-40 I.E. pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 2-3 Tage. In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

Behandlung von Blutungen

Die Dosis von Octocog alfa wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht und den angestrebten Faktor VIII-Spiegeln errechnet. Der erforderliche Faktor VIII-Spiegel hängt von der Schwere und dem Ort der Blutung ab.

$$\text{Dosis (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor VIII-Anstieg (\% \text{ des Normalwertes})} \times 0,5$$

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von ADVATE unzureichend ist, informieren Sie Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird in regelmäßigen Abständen geeignete Labortests durchführen, um sicherzustellen, dass Sie ausreichende Faktor-VIII-Spiegel haben. Dies ist besonders bei größeren, chirurgischen Eingriffen wichtig.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 0 bis 18 Jahren)

Bei der Behandlung von Blutungen unterscheidet sich die Dosierung bei Kindern nicht von der Dosierung bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 6 Jahren werden zur Vorbeugung von Blutungen Dosen zwischen 20 und 50 I.E. pro kg Körpergewicht drei bis viermal wöchentlich empfohlen. Die Verabreichung von ADVATE an Kinder (intravenös) erfolgt genauso wie bei Erwachsenen. Für häufige Infusionen von Faktor-VIII-Produkten könnte das Anlegen eines zentralvenösen Zugangs (Katheter) notwendig werden.

Wie ADVATE angewendet wird

ADVATE wird normalerweise vom Arzt oder dem Krankenpflegepersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Wenn Sie selbst oder eine andere Person ADVATE verabreichen, darf dies nur nach einem entsprechenden Training geschehen. Am Ende der Packungsbeilage finden Sie genaue Informationen zur Selbstbehandlung.

Wenn Sie eine größere Menge von ADVATE angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie ADVATE immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht ganz sicher sind. Sollten Sie eine größere Menge angewendet haben, wenden Sie sich bitte schnellstmöglich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von ADVATE vergessen haben

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Injizieren Sie die nächste Dosis wie geplant und setzen Sie die Verabreichung wie von Ihrem Arzt vorgeschrieben fort.

Wenn Sie die Anwendung von ADVATE abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von ADVATE nicht ab ohne Ihren Arzt zu befragen.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn **plötzliche, schwere (anaphylaktische) Nebenwirkungen** auftreten, **muss** die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen**, wenn Sie eines der folgenden Frühsymptome für allergische Reaktionen beobachten:

- Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,
- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,
- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindel und Bewusstlosigkeit.

Schwere Nebenwirkungen einschließlich Atemnot und (Beinahe-) Ohnmachten erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
Faktor-VIII-Inhibitoren, Kopfschmerzen und Fieber

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
Schwindel, Grippe, Ohnmacht, anormal langsamer oder schneller Herzschlag, rote, juckende Pickel auf der Haut, Beklemmungsgefühl in der Brust, Bluterguss an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Juckreiz, verstärktes Schwitzen, ungewöhnliches Geschmackempfinden, Hitzewallungen, Migräne, Gedächtnisstörungen, Schüttelfrost, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, rauher Hals, Entzündungen der Lymphgefäße, Blässe, Augenentzündungen, Hautausschläge, extremes Schwitzen, Anschwellen von Füßen und Beinen, Hämatokritabfall, Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Monozyten) sowie Schmerzen im Oberbauch oder unteren Brustbereich

In Verbindung mit Operationen

Katheterinfektionen, geringere Anzahl der roten Blutkörperchen, Anschwellen von Gliedmaßen und Gelenken, verlängerte Blutung nach der Entfernung einer Drainage, verminderter Faktor-VIII-Spiegel und postoperative Hämatome.

In Verbindung mit zentralvenösen Kathetern

Katheterinfektionen, generalisierte Infektion (im gesamten Körper) und Blutgerinnsel am Katheter.

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Potentiell lebensbedrohliche Reaktionen (Anaphylaxie) und andere allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), allgemeine Störungen (Müdigkeit, Energielosigkeit).

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Außer der Bildung von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) und Komplikationen im Zusammenhang mit Kathetern wurden in den klinischen Studien keine altersspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen festgestellt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ADVATE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

Während der Laufzeit kann die Blisterpackung mit dem Produkt einmal für maximal sechs Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) aufbewahrt werden. In diesem Fall läuft die Haltbarkeit dieses Arzneimittels am Ende der sechs Monate oder an dem auf der Blisterpackung aufgedruckten Datum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte notieren Sie das Ende der 6-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden.

Die Blisterpackung mit dem Produkt im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Das Arzneimittel unmittelbar nach dem vollständigen Lösen des Pulvers verbrauchen.

Nach dem Auflösen nicht wieder kühl lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ADVATE enthält

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, der mittels rekombinanter DNS-Technologie produziert wird). Jede Pulverdurchstechflasche enthält dem Namen entsprechend 250, 500, 1000, 1500, 2000 oder 3000 I.E. Octocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert).

Lösungsmitteldurchstechflasche: 5 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

Wie ADVATE aussieht und Inhalt der Packung

ADVATE liegt als weiße bis gelbliche, pulvrige Substanz vor.

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

Pharmazeutischer Unternehmer

Baxter AG

Industriestrasse 67

A-1221 Wien, Österreich

Hersteller

Baxalta Belgium Manufacturing SA

Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines, Belgien

Baxter SA

Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines, Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

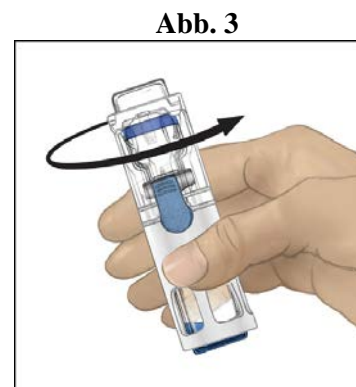
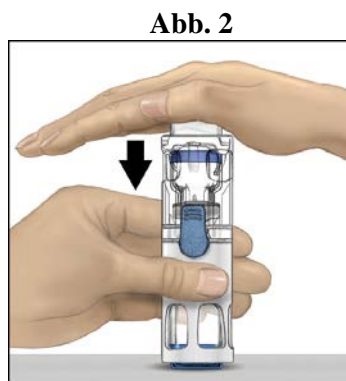
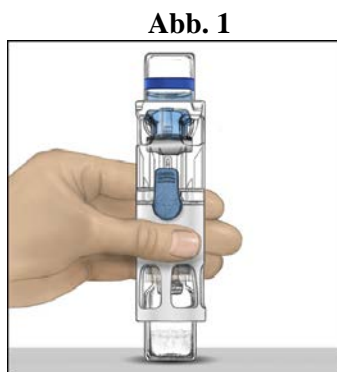
Hinweise zur Auflösung und Verabreichung

ADVATE darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADVATE den Namen und die Chargennummer des Produkts zu notieren.

Hinweise zur Herstellung der Lösung

- Nicht nach dem auf Durchstechflaschen und Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
 - Nicht verwenden, wenn der Verschluss auf der Blisterpackung nicht vollständig versiegelt ist.
 - Nach dem Auflösen nicht kühlen.
1. Wenn das Produkt noch im Kühlschrank gelagert wird, die versiegelte Blisterpackung (mit Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflaschen vormontiert in das System zur 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 stellen, 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.



Hinweise zur Injektion

Bei der Verabreichung sind aseptische Techniken erforderlich.
Zur Verabreichung eine Luer-Lock-Spritze benutzen.

Wichtiger Hinweis:

- Nicht selbst verabreichen, bevor Sie das spezielle Training von Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenpflegepersonal erhalten haben.
 - Vor Verabreichung das Produkt auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüfen. Die Lösung sollte klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.
 - ADVATE nicht verwenden, wenn die Lösung trüb, nicht völlig klar oder nicht vollständig gelöst ist.
1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT III entfernen. **Keine Luft in die Spritze aufziehen.** Die Spritze an den 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. Schließen Sie das Miniinfusionsset an die Spritze an und injizieren Sie die rekonstituierte Lösung in eine Vene. Die Lösung sollte langsam mit einer Infusionsgeschwindigkeit, die dem Patienten zuträglich ist und 10 ml pro Minute nicht überschreitet, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
 5. Unverbrauchte Lösung sachgerecht entsorgen.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bedarfsbehandlung

Im Falle von Blutungsereignissen sollte der Faktor VIII-Spiegel innerhalb des entsprechenden Zeitraumes nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätswert (in % oder in I.E./ml) fallen.
Die folgende Tabelle kann als Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen oder Operationen dienen.

Die Dosis und die Verabreichungshäufigkeit sollten dem individuellen klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Unter bestimmten Umständen (d. h. Vorliegen eines niedrig-titrigen Inhibitors) können höhere Dosen, als gemäß der Formel errechnet, erforderlich sein.

Grad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADVATE beachten?
3. Wie ist ADVATE anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADVATE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?

ADVATE enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Octocog alfa, Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, hergestellt mittels rekombinanter DNS-Technologie. Faktor VIII ist notwendig um im Blut Gerinnsel zu bilden und so Blutungen zu stoppen. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) fehlt er oder funktioniert nicht richtig.

ADVATE wird bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (einer erbten Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an Faktor VIII verursacht wird) zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen eingesetzt.

ADVATE wird ohne Zusatz eines menschlichen oder tierischen Proteins während des gesamten Produktionsprozesses hergestellt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADVATE beachten?

ADVATE darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterprotein sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADVATE anwenden. Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie kürzlich mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, besonders wenn Sie Inhibitoren entwickelt haben. Dann besteht nämlich ein erhöhtes Risiko, dass dies abermals auftritt. Inhibitoren sind neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII, die die Wirksamkeit von ADVATE, Blutungen zu verhindern oder zu kontrollieren, vermindern. Die Entwicklung von Inhibitoren ist eine bekannte Komplikation der Hämophilie A Behandlung. Falls Ihre Blutungen mit ADVATE nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine plötzliche, schwere allergische Reaktion) auf ADVATE entwickeln. Sie sollten über frühe Anzeichen einer solchen allergischen Reaktion wie Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindel informiert sein. Diese Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks darstellen, der zusätzlich folgende Symptome einschließen kann: extremer Schwindel, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden.

Treten irgendwelche dieser Symptome auf, brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Schwere Symptome wie z. B. Atembeschwerden und (Beinahe-) Ohnmacht benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.

Patienten, die Faktor-VIII-Inhibitoren entwickeln

Wenn die erwarteten Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Plasma mit ADVATE nicht erreicht werden oder die Blutung nicht ausreichend beherrscht werden kann, könnte dies an der Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitoren liegen. Dies wird von Ihrem Arzt abgeklärt. Möglicherweise werden Sie höhere ADVATE-Dosen oder sogar ein anderes Produkt benötigen, um die Blutungen zu kontrollieren. Steigern Sie die Gesamtdosis von ADVATE zur Kontrolle Ihrer Blutung nicht, ohne Ihren Arzt zu befragen.

Kinder und Jugendliche

Die genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (im Alter von 0 bis 18 Jahren).

Anwendung von ADVATE zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

ADVATE enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,45 mmol Natrium (10 mg) pro Durchstechflasche. Dies muss bei Patienten, die einer natriumkontrollierten Diät unterliegen, berücksichtigt werden.

Falsche Anwendung von ADVATE

Eine falsche Anwendung (Injektion in eine Arterie oder neben eine Vene) ist zu vermeiden, da es sonst zu leichten, kurzfristigen Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B. blaue Flecken und Rötung, kommen kann.

3. Wie ist ADVATE anzuwenden?

Die Behandlung mit ADVATE wird von einem in der Behandlung von Hämophilie A erfahrenen Arzt eingeleitet.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis ADVATE (in internationalen Einheiten oder I.E.) berechnen, abhängig von Ihrem körperlichen Befinden und Ihrem Körpergewicht, und ob es zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Blutungen eingesetzt wird. Die Anwendungshäufigkeit hängt davon ab, wie gut ADVATE bei Ihnen wirkt. Normalerweise wird die Ersatztherapie mit ADVATE lebenslang durchgeführt.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosierung mit Octocog alfa beträgt 20-40 I.E. pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 2-3 Tage. In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

Behandlung von Blutungen

Die Dosis von Octocog alfa wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht und den angestrebten Faktor VIII-Spiegeln errechnet. Der erforderliche Faktor VIII-Spiegel hängt von der Schwere und dem Ort der Blutung ab.

$$\text{Dosis (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor VIII-Anstieg (\% \text{ des Normalwertes})} \times 0,5$$

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von ADVATE unzureichend ist, informieren Sie Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird in regelmäßigen Abständen geeignete Labortests durchführen, um sicherzustellen, dass Sie ausreichende Faktor-VIII-Spiegel haben. Dies ist besonders bei größeren, chirurgischen Eingriffen wichtig.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 0 bis 18 Jahren)

Bei der Behandlung von Blutungen unterscheidet sich die Dosierung bei Kindern nicht von der Dosierung bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 6 Jahren werden zur Vorbeugung von Blutungen Dosen zwischen 20 und 50 I.E. pro kg Körpergewicht drei bis viermal wöchentlich empfohlen. Die Verabreichung von ADVATE an Kinder (intravenös) erfolgt genauso wie bei Erwachsenen. Für häufige Infusionen von Faktor-VIII-Produkten könnte das Anlegen eines zentralvenösen Zugangs (Katheter) notwendig werden. Dieses Produkt ist mit 5 ml und 2 ml Lösungsmittel erhältlich. Jedoch ist die Verwendung von ADVATE in 2 ml Lösungsmittel bei Kindern unter 2 Jahren nicht dokumentiert.

Das Injektionsvolumen für ADVATE, das in 2 ml aufgelöst wurde, ist geringer und somit ist die Zeit für ein Handeln bei einer Überempfindlichkeitsreaktion während der Injektion kürzer. Daher ist bei der intravenösen Verabreichung von ADVATE in 2 ml Lösungsmittel Vorsicht geboten, insbesondere bei Kindern.

Wie ADVATE angewendet wird

ADVATE wird normalerweise vom Arzt oder dem Krankenpflegepersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Wenn Sie selbst oder eine andere Person ADVATE verabreichen, darf dies nur nach einem entsprechenden Training geschehen. Am Ende der Packungsbeilage finden Sie genaue Informationen zur Selbstbehandlung.

Wenn Sie eine größere Menge von ADVATE angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie ADVATE immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht ganz sicher sind. Sollten Sie eine größere Menge angewendet haben, wenden Sie sich bitte schnellstmöglich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von ADVATE vergessen haben

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Injizieren Sie die nächste Dosis wie geplant und setzen Sie die Verabreichung wie von Ihrem Arzt vorgeschrieben fort.

Wenn Sie die Anwendung von ADVATE abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von ADVATE nicht ab ohne Ihren Arzt zu befragen.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn **plötzliche, schwere (anaphylaktische) Nebenwirkungen** auftreten, **muss** die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen**, wenn Sie eines der folgenden Frühsymptome für allergische Reaktionen beobachten:

- Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,
- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,
- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindel und Bewusstlosigkeit.

Schwere Nebenwirkungen einschließlich Atemnot und (Beinahe-) Ohnmachten erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
Faktor-VIII-Inhibitoren, Kopfschmerzen und Fieber

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
Schwindel, Grippe, Ohnmacht, anormal langsamer oder schneller Herzschlag, rote, juckende Pickel auf der Haut, Beklemmungsgefühl in der Brust, Bluterguss an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Juckreiz, verstärktes Schwitzen, ungewöhnliches Geschmackempfinden, Hitzewallungen, Migräne, Gedächtnisstörungen, Schüttelfrost, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, rauher Hals, Entzündungen der Lymphgefäße, Blässe, Augenentzündungen, Hautausschläge, extremes Schwitzen, Anschwellen von Füßen und Beinen, Hämatokritabfall, Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Monozyten) sowie Schmerzen im Oberbauch oder unteren Brustbereich

In Verbindung mit Operationen

Katheterinfektionen, geringere Anzahl der roten Blutkörperchen, Anschwellen von Gliedmaßen und Gelenken, verlängerte Blutung nach der Entfernung einer Drainage, verminderter Faktor-VIII-Spiegel und postoperative Hämatome.

In Verbindung mit zentralvenösen Kathetern

Katheterinfektionen, generalisierte Infektion (im gesamten Körper) und Blutgerinnsel am Katheter.

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Potentiell lebensbedrohliche Reaktionen (Anaphylaxie) und andere allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), allgemeine Störungen (Müdigkeit, Energielosigkeit).

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Außer der Bildung von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) und Komplikationen im Zusammenhang mit Kathetern wurden in den klinischen Studien keine altersspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen festgestellt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ADVATE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
Nicht einfrieren.

Während der Laufzeit kann die Pulverdurchstechflasche einmal für maximal sechs Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) aufbewahrt werden. In diesem Fall läuft die Haltbarkeit dieses Arzneimittels am Ende der sechs Monate oder an dem auf der Pulverdurchstechflasche aufgedruckten Datum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte notieren Sie das Ende der 6-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden.

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Das Arzneimittel unmittelbar nach dem vollständigen Lösen des Pulvers verbrauchen.

Nach dem Auflösen nicht wieder kühl lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ADVATE enthält

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, der mittels rekombinanter DNS-Technologie produziert wird). Jede Pulverdurchstechflasche enthält dem Namen entsprechend 250, 500, 1000 oder 1500 I.E. Octocog alfa.

- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert).

Lösungsmitteldurchstechflasche: 2 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

Wie ADVATE aussieht und Inhalt der Packung

ADVATE liegt als weiße bis gelbliche, pulverige Substanz vor.

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

Jede Packung beinhaltet des Weiteren ein Gerät zur Rekonstitution (BAXJECT II).

Pharmazeutischer Unternehmer

Baxter AG

Industriestrasse 67

A-1221 Wien, Österreich

Hersteller

Baxalta Belgium Manufacturing SA

Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines, Belgien

Baxter SA

Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines, Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL

Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"

Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България

Бакстер България ЕООД

тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL

Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.

Tel.: +420 225774111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.

Tel.: +36 1 202 1980

Danmark

Baxalta Denmark A/S

Tlf: +45 32 70 12 00

Malta

Baxalta UK Limited

Tel.: +44 1 635 798 777

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH

Tel: +49 89 262077-011

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.

Tel: +31 30 799 27 77

Eesti

OÜ Baxter Estonia

Tel.: +372 6 515 120

Norge

Baxalta Norway AS

Tlf: +47 22 585 000

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 28 80 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH

Tel.: +43 1 20100-0

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.


Hinweise zur Auflösung und Verabreichung

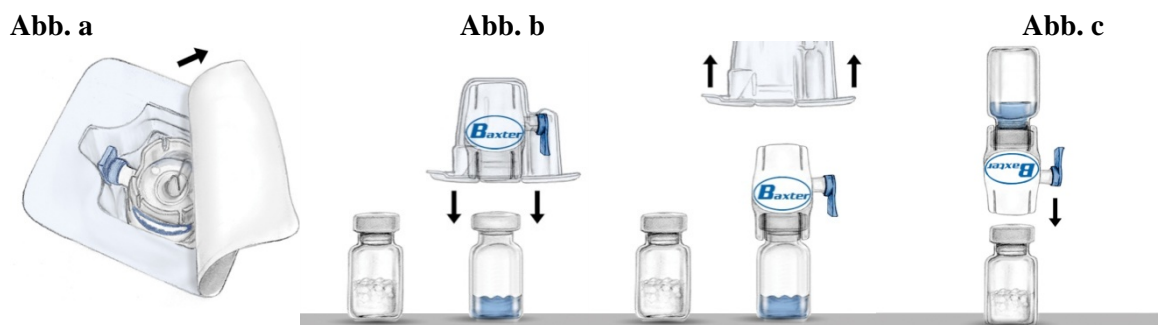
Beim Auflösen und bei der Anwendung sind aseptische Techniken erforderlich.

Benutzen Sie zum Auflösen ausschließlich das sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Rekonstitutions-Gerät, das jeder Packung ADVATE beige packt ist. ADVATE darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADVATE den Namen und die Chargennummer des Produkts zu notieren.

Hinweise zur Herstellung der Lösung

- Nicht nach dem auf Durchstechflaschen und Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
 - Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist, wie in dem Symbol  angedeutet.
 - Nach dem Auflösen nicht kühlen.
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 beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das beige packte 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.



Hinweise zur Injektion

Zur Verabreichung eine Luer-Lock-Spritze benutzen.

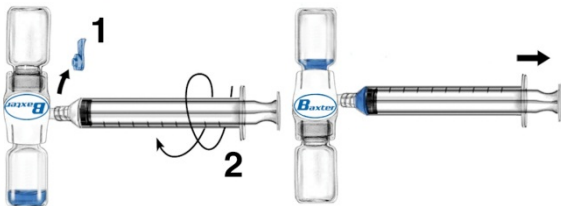
Wichtiger Hinweis:

- Nicht selbst verabreichen, bevor Sie das spezielle Training von Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenpflegepersonal erhalten haben.
- Vor Verabreichung das Produkt auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüfen. Die Lösung sollte klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.
- ADVATE nicht verwenden, wenn die Lösung trüb, nicht völlig klar oder nicht vollständig gelöst ist.

1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II entfernen. **Keine Luft in die Spritze aufziehen.** Die Spritze an den BAXJECT II anschließen (Abb.d).
2. Das System umdrehen (mit der Konzentrat-Durchstechflasche nach oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen (Abb.e).
3. Die Spritze entfernen.
4. Schließen Sie das Miniinfusionsset an die Spritze an und injizieren Sie die rekonstituierte Lösung in eine Vene. Die Lösung sollte langsam mit einer Infusionsgeschwindigkeit, die dem Patienten zuträglich ist und 10 ml pro Minute nicht überschreitet, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
5. Unverbrauchte Lösung sachgerecht entsorgen.

Abb. d

Abb. e



Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bedarfsbehandlung

Im Falle von Blutungsereignissen sollte der Faktor VIII-Spiegel innerhalb des entsprechenden Zeitraumes nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätswert (in % oder in I.E./ml) fallen. Die folgende Tabelle kann als Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen oder Operationen dienen.

Die Dosis und die Verabreichungshäufigkeit sollten dem individuellen klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Unter bestimmten Umständen (d. h. Vorliegen eines niedrig-titrigen Inhibitors) können höhere Dosen, als gemäß der Formel errechnet, erforderlich sein.

Grad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.

Grad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Plasmaspiegel (% oder I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ADVATE 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADVATE 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADVATE beachten?
3. Wie ist ADVATE anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADVATE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?

ADVATE enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Octocog alfa, Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, hergestellt mittels rekombinanter DNS-Technologie. Faktor VIII ist notwendig um im Blut Gerinnsel zu bilden und so Blutungen zu stoppen. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) fehlt er oder funktioniert nicht richtig.

ADVATE wird bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (einer erbten Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an Faktor VIII verursacht wird) zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen eingesetzt.

ADVATE wird ohne Zusatz eines menschlichen oder tierischen Proteins während des gesamten Produktionsprozesses hergestellt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADVATE beachten?

ADVATE darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterprotein sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADVATE anwenden. Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie kürzlich mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, besonders wenn Sie Inhibitoren entwickelt haben. Dann besteht nämlich ein erhöhtes Risiko, dass dies abermals auftritt. Inhibitoren sind neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII, die die Wirksamkeit von ADVATE, Blutungen zu verhindern oder zu kontrollieren, vermindern. Die Entwicklung von Inhibitoren ist eine bekannte Komplikation der Hämophilie A Behandlung. Falls Ihre Blutungen mit ADVATE nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine plötzliche, schwere allergische Reaktion) auf ADVATE entwickeln. Sie sollten über frühe Anzeichen einer solchen allergischen Reaktion wie Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindel informiert sein. Diese Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks darstellen, der zusätzlich folgende Symptome einschließen kann: extremer Schwindel, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden.

Treten irgendwelche dieser Symptome auf, brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Schwere Symptome wie z. B. Atembeschwerden und (Beinahe-) Ohnmacht benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.

Patienten, die Faktor-VIII-Inhibitoren entwickeln

Wenn die erwarteten Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Plasma mit ADVATE nicht erreicht werden oder die Blutung nicht ausreichend beherrscht werden kann, könnte dies an der Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitoren liegen. Dies wird von Ihrem Arzt abgeklärt. Möglicherweise werden Sie höhere ADVATE-Dosen oder sogar ein anderes Produkt benötigen, um die Blutungen zu kontrollieren. Steigern Sie die Gesamtdosis von ADVATE zur Kontrolle Ihrer Blutung nicht, ohne Ihren Arzt zu befragen.

Kinder und Jugendliche

Die genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (im Alter von 0 bis 18 Jahren).

Anwendung von ADVATE zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

ADVATE enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,45 mmol Natrium (10 mg) pro Durchstechflasche. Dies muss bei Patienten, die einer natriumkontrollierten Diät unterliegen, berücksichtigt werden.

Falsche Anwendung von ADVATE

Eine falsche Anwendung (Injektion in eine Arterie oder neben eine Vene) ist zu vermeiden, da es sonst zu leichten, kurzfristigen Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B. blaue Flecken und Rötung, kommen kann.

3. Wie ist ADVATE anzuwenden?

Die Behandlung mit ADVATE wird von einem in der Behandlung von Hämophilie A erfahrenen Arzt eingeleitet.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis ADVATE (in internationalen Einheiten oder I.E.) berechnen, abhängig von Ihrem körperlichen Befinden und Ihrem Körpergewicht, und ob es zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Blutungen eingesetzt wird. Die Anwendungshäufigkeit hängt davon ab, wie gut ADVATE bei Ihnen wirkt. Normalerweise wird die Ersatztherapie mit ADVATE lebenslang durchgeführt.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosierung mit Octocog alfa beträgt 20-40 I.E. pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 2-3 Tage. In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

Behandlung von Blutungen

Die Dosis von Octocog alfa wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht und den angestrebten Faktor VIII-Spiegeln errechnet. Der erforderliche Faktor VIII-Spiegel hängt von der Schwere und dem Ort der Blutung ab.

$$\text{Dosis (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor VIII-Anstieg (\% \text{ des Normalwertes})} \times 0,5$$

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von ADVATE unzureichend ist, informieren Sie Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird in regelmäßigen Abständen geeignete Labortests durchführen, um sicherzustellen, dass Sie ausreichende Faktor-VIII-Spiegel haben. Dies ist besonders bei größeren, chirurgischen Eingriffen wichtig.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 0 bis 18 Jahren)

Bei der Behandlung von Blutungen unterscheidet sich die Dosierung bei Kindern nicht von der Dosierung bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 6 Jahren werden zur Vorbeugung von Blutungen Dosen zwischen 20 und 50 I.E. pro kg Körpergewicht drei bis viermal wöchentlich empfohlen. Die Verabreichung von ADVATE an Kinder (intravenös) erfolgt genauso wie bei Erwachsenen. Für häufige Infusionen von Faktor-VIII-Produkten könnte das Anlegen eines zentralvenösen Zugangs (Katheter) notwendig werden. Dieses Produkt ist mit 5 ml und 2 ml Lösungsmittel erhältlich. Jedoch ist die Verwendung von ADVATE in 2 ml Lösungsmittel bei Kindern unter 2 Jahren nicht dokumentiert.

Das Injektionsvolumen für ADVATE, das in 2 ml aufgelöst wurde, ist geringer und somit ist die Zeit für ein Handeln bei einer Überempfindlichkeitsreaktion während der Injektion kürzer. Daher ist bei der intravenösen Verabreichung von ADVATE in 2 ml Lösungsmittel Vorsicht geboten, insbesondere bei Kindern.

Wie ADVATE angewendet wird

ADVATE wird normalerweise vom Arzt oder dem Krankenpflegepersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Wenn Sie selbst oder eine andere Person ADVATE verabreichen, darf dies nur nach einem entsprechenden Training geschehen. Am Ende der Packungsbeilage finden Sie genaue Informationen zur Selbstbehandlung.

Wenn Sie eine größere Menge von ADVATE angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie ADVATE immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht ganz sicher sind. Sollten Sie eine größere Menge angewendet haben, wenden Sie sich bitte schnellstmöglich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von ADVATE vergessen haben

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Injizieren Sie die nächste Dosis wie geplant und setzen Sie die Verabreichung wie von Ihrem Arzt vorgeschrieben fort.

Wenn Sie die Anwendung von ADVATE abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von ADVATE nicht ab ohne Ihren Arzt zu befragen.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn **plötzliche, schwere (anaphylaktische) Nebenwirkungen** auftreten, **muss** die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen**, wenn Sie eines der folgenden Frühsymptome für allergische Reaktionen beobachten:

- Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,
- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,
- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindel und Bewusstlosigkeit.

Schwere Nebenwirkungen einschließlich Atemnot und (Beinahe-) Ohnmachten erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
Faktor-VIII-Inhibitoren, Kopfschmerzen und Fieber

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
Schwindel, Grippe, Ohnmacht, anormal langsamer oder schneller Herzschlag, rote, juckende Pickel auf der Haut, Beklemmungsgefühl in der Brust, Bluterguss an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Juckreiz, verstärktes Schwitzen, ungewöhnliches Geschmackempfinden, Hitzewallungen, Migräne, Gedächtnisstörungen, Schüttelfrost, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, rauher Hals, Entzündungen der Lymphgefäße, Blässe, Augenentzündungen, Hautausschläge, extremes Schwitzen, Anschwellen von Füßen und Beinen, Hämatokritabfall, Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Monozyten) sowie Schmerzen im Oberbauch oder unteren Brustbereich

In Verbindung mit Operationen

Katheterinfektionen, geringere Anzahl der roten Blutkörperchen, Anschwellen von Gliedmaßen und Gelenken, verlängerte Blutung nach der Entfernung einer Drainage, verminderter Faktor-VIII-Spiegel und postoperative Hämatome.

In Verbindung mit zentralvenösen Kathetern

Katheterinfektionen, generalisierte Infektion (im gesamten Körper) und Blutgerinnsel am Katheter.

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Potentiell lebensbedrohliche Reaktionen (Anaphylaxie) und andere allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), allgemeine Störungen (Müdigkeit, Energielosigkeit).

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Außer der Bildung von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) und Komplikationen im Zusammenhang mit Kathetern wurden in den klinischen Studien keine altersspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen festgestellt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ADVATE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
Nicht einfrieren.

Während der Laufzeit kann die Blisterpackung mit dem Produkt einmal für maximal sechs Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) aufbewahrt werden. In diesem Fall läuft die Haltbarkeit dieses Arzneimittels am Ende der sechs Monate oder an dem auf der Blisterpackung aufgedruckten Datum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte notieren Sie das Ende der 6-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden.

Die Blisterpackung mit dem Produkt im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Das Arzneimittel unmittelbar nach dem vollständigen Lösen des Pulvers verbrauchen.

Nach dem Auflösen nicht wieder kühl lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ADVATE enthält

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, der mittels rekombinanter DNS-Technologie produziert wird). Jede Pulverdurchstechflasche enthält dem Namen entsprechend 250, 500, 1000 oder 1500 I.E. Octocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert).

Lösungsmitteldurchstechflasche: 2 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

Wie ADVATE aussieht und Inhalt der Packung

ADVATE liegt als weiße bis gelbliche, pulverige Substanz vor.

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

Pharmazeutischer Unternehmer

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien, Österreich

Hersteller

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines, Belgien

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines, Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Hinweise zur Auflösung und Verabreichung

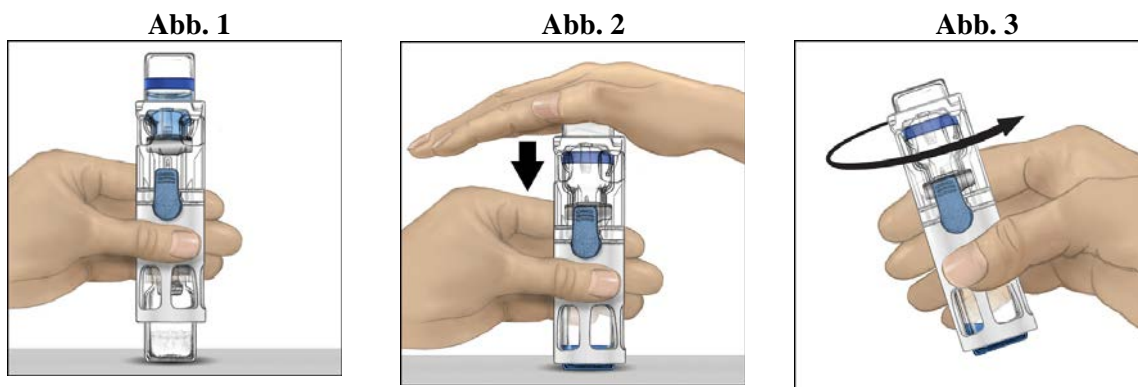
ADVATE darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADVATE den Namen und die Chargennummer des Produkts zu notieren.

Hinweise zur Herstellung der Lösung

- Nicht nach dem auf Durchstechflaschen und Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
- Nicht verwenden, wenn der Verschluss auf der Blisterpackung nicht vollständig versiegelt ist.
- Nach dem Auflösen nicht kühlen.

1. Wenn das Produkt noch im Kühlschrank gelagert wird, die versiegelte Blisterpackung (mit Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflaschen vormontiert in das System zur 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 stellen, 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.



Hinweise zur Selbstbehandlung

Bei der Verabreichung sind aseptische Techniken erforderlich.
Zur Verabreichung eine Luer-Lock-Spritze benutzen.

Wichtiger Hinweis:

- Nicht selbst verabreichen, bevor Sie das spezielle Training von Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenpflegepersonal erhalten haben.
 - Vor Verabreichung das Produkt auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüfen. Die Lösung sollte klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.
 - ADVATE nicht verwenden, wenn die Lösung trüb, nicht völlig klar oder nicht vollständig gelöst ist.
1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT III entfernen. **Keine Luft in die Spritze aufziehen.** Die Spritze an den 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. Schließen Sie das Miniinfusionsset an die Spritze an und injizieren Sie die rekonstituierte Lösung in eine Vene. Die Lösung sollte langsam mit einer Infusionsgeschwindigkeit, die dem Patienten zuträglich ist und 10 ml pro Minute nicht überschreitet, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
5. Unverbrauchte Lösung sachgerecht entsorgen.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bedarfsbehandlung

Im Falle von Blutungsereignissen sollte der Faktor VIII-Spiegel innerhalb des entsprechenden Zeitraumes nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätswert (in % oder in I.E./ml) fallen. Die folgende Tabelle kann als Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen oder Operationen dienen.

Die Dosis und die Verabreichungshäufigkeit sollten dem individuellen klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Unter bestimmten Umständen (d. h. Vorliegen eines niedrig-titrigen Inhibitors) können höhere Dosen, als gemäß der Formel errechnet, erforderlich sein.

Grad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	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 Blutungen.	60-100	Injektion alle 8-24 Stunden (6-12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30-60	Alle 24 Stunden (12-24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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) aufrechtzuerhalten.