

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Helixate NexGen 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Helixate NexGen 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Helixate NexGen 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Helixate NexGen 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250/500/1000/2000/3000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

- 1 ml Helixate NexGen 250 I.E. enthält etwa 100 I.E. (250 I.E. / 2,5 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke.
- 1 ml Helixate NexGen 500 I.E. enthält etwa 200 I.E. (500 I.E. / 2,5 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke.
- 1 ml Helixate NexGen 1000 I.E. enthält etwa 400 I.E. (1000 I.E. / 2,5 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke.
- 1 ml Helixate NexGen 2000 I.E. enthält etwa 400 I.E. (2000 I.E. / 5 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke.
- 1 ml Helixate NexGen 3000 I.E. enthält etwa 600 I.E. (3000 I.E. / 5 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke.

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von Helixate NexGen beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5

II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Tabelle 1: Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen		
Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, 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 des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion

Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. Helixate NexGen enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. Helixate NexGen pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Helixate NexGen bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit Helixate NexGen ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Helixate NexGen sollte über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

Helixate NexGen kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Tabelle 2: Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein.

Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

Clearance = Infusionsrate / aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Helixate NexGen auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung neutralisierender Antikörper (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 eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition

gegenüber dem Faktor VIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. 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.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde 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-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden.

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Helixate NexGen an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Helixate NexGen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Helixate NexGen nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von Helixate NexGen während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Helixate NexGen sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

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

Helixate NexGen hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost/Fröstling, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich Helixate NexGen, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in Form einer unzureichenden klinischen Wirksamkeitsmanifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: 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).

Tabelle 3: Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII- Inhibition (PUPs)*		Faktor-VIII- Inhibition (PTPs)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorherbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

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

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02BD02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von Helixate NexGen sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion

In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass Helixate NexGen für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive präferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass Helixate NexGen zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit Helixate NexGen wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für Helixate NexGen einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von Helixate NexGen nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für Helixate NexGen bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 138 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von Helixate NexGen.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit Helixate NexGen wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von Helixate NexGen *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Behandlungssets benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit Helixate NexGen enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelekappe aus Aluminium)
- eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel (6 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Chlorbutyl-Stopfen und Bördelekappe aus Aluminium)
- eine zusätzliche Packung mit:
 - 1 Filter Transfer Set 20/20
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 1 Einmalspritze (5 ml)
 - 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit Helixate NexGen geliefert wird.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

Die Rekonstitution des Helixate NexGen-Pulvers sollte ausschließlich mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (2,5 ml (für 250 I.E., 500 I.E. und 1000 I.E.) und 5 ml (für 2000 I.E. und 3000 I.E.) Wasser für Injektionszwecke) und dem sterilen Mix2Vial Filter Transfer Set erfolgen. Für die

Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen Helixate NexGen nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach dem Auflösen wird die Lösung durch das Mix2Vial Filter Transfer Set in die sterile Einmalspritze aufgezogen (beides wird mitgeliefert). Helixate NexGen ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Mix2Vial Adapters filtriert werden, um mögliche Partikel aus der Lösung zu entfernen.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/001 - Helixate NexGen 250 I.E.
EU/1/00/144/002 - Helixate NexGen 500 I.E.
EU/1/00/144/003 - Helixate NexGen 1000 I.E.
EU/1/00/144/004 - Helixate NexGen 2000 I.E.
EU/1/00/144/005 - Helixate NexGen 3000 I.E.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten 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 des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Bayer Corporation (license holder)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ARZNEI 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/EC 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 künftig 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).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Helixate NexGen 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

Helixate NexGen 250 I.E. enthält (250 I.E. / 2,5 ml) = 100 I.E. Octocog alfa pro ml nach Rekonstitution.

Helixate NexGen 500 I.E. enthält (500 I.E. / 2,5 ml) = 200 I.E. Octocog alfa pro ml nach Rekonstitution.

Helixate NexGen 1000 I.E. enthält (1000 I.E. / 2,5 ml) = 400 I.E. Octocog alfa pro ml nach Rekonstitution.

Helixate NexGen 2000 I.E. enthält (2000 I.E. / 5 ml) = 400 I.E. Octocog alfa pro ml nach Rekonstitution.

Helixate NexGen 3000 I.E. enthält (3000 I.E. / 5 ml) = 600 I.E. Octocog alfa pro ml nach Rekonstitution.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke.

1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke.

5. EINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.

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

Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):

Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/144/001 - Helixate NexGen 250 I.E.
EU/1/00/144/002 - Helixate NexGen 500 I.E.
EU/1/00/144/003 - Helixate NexGen 1000 I.E.
EU/1/00/144/004 - Helixate NexGen 2000 I.E.
EU/1/00/144/005 - Helixate NexGen 3000 I.E.

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Helixate NexGen 250
Helixate NexGen 500
Helixate NexGen 1000
Helixate NexGen 2000
Helixate NexGen 3000

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG

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

Helixate NexGen 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E. (Octocog alfa) (100 I.E./ml nach Rekonstitution).
500 I.E. (Octocog alfa) (200 I.E./ml nach Rekonstitution).
1000 I.E. (Octocog alfa) (400 I.E./ml nach Rekonstitution).
2000 I.E. (Octocog alfa) (400 I.E./ml nach Rekonstitution).
3000 I.E. (Octocog alfa) (600 I.E./ml nach Rekonstitution).

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT 2,5 ml oder 5 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Helixate NexGen-Lösung, Packungsbeilage beachten.
Gesamten Inhalt verwenden.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml [zur Rekonstitution der Stärken 250/500/1000 I.E.]

5 ml [zur Rekonstitution der Stärken 2000/3000 I.E.]

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Helixate NexGen 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Helixate NexGen 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

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 oder Apotheker.
- 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 oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Helixate NexGen und wofür wird es angewendet?

Helixate NexGen enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

Helixate NexGen wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Eine Durchstechflasche enthält trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen sowie Wasser für Injektionszwecke für die Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflasche.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Helixate NexGen beachten?

Helixate NexGen darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei der Anwendung von Helixate NexGen ist besondere Vorsicht erforderlich. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn:

- Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können. Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit Helixate NexGen Bayer nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.
- Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt.
- Sie einen zentralvenösen Katheter (ZVK) für die Verabreichung von Helixate NexGen benötigen. Möglicherweise besteht für Sie das Risiko von ZVK-bedingten Komplikationen. Hierzu zählen lokale Infektionen, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.

Anwendung von Helixate NexGen zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Patienten aller Altersklassen, Erwachsene und Kinder.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von Helixate NexGen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. 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.

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Helixate NexGen die Fortpflanzungsfähigkeit männlicher oder weiblicher Patienten beeinflusst, da der Wirkstoff natürlicherweise im Körper vorkommt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

Helixate NexGen enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von Helixate NexGen den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels aufzuschreiben.

3. Wie ist Helixate NexGen anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischem Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Blutungsbehandlung

Ihr Arzt wird die Dosis berechnen und wie häufig Sie dieses Arzneimittel anwenden sollen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Aktivitätsspiegel in Ihrem Blut erreichen. Ihr Arzt sollte die Dosierung und die Häufigkeit der Anwendung immer Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Wie oft und in welcher Menge Sie Helixate NexGen anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören:

- Ihr Gewicht
- der Schweregrad Ihrer Hämophilie
- wo die Blutung ist und wie schwer sie ist
- ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist
- welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie Helixate NexGen zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Helixate NexGen kann bei Kindern aller Altersklassen angewendet werden.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit Helixate NexGen erforderlich.

Wie Helixate NexGen angewendet wird

Dieses Arzneimittel ist zur Injektion in eine Vene über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten, je nach dem Gesamtvolumen und Ihrem persönlichem Befinden, bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.

Wie Helixate NexGen für die Anwendung vorbereitet wird

Benutzen Sie nur die Komponenten, die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgeliefert werden. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, verwenden Sie diese nicht.

Vor der Anwendung müssen Sie die gebrauchsfertige Lösung filtern, um mögliche Partikel zu entfernen. **Die Filtration** erfolgt mithilfe des Mix2Vial Adapters.

Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält.

Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die **detaillierte Anleitung zur Rekonstitution und Verabreichung am Ende dieser Packungsbeilage**.

Wenn Sie eine größere Menge von Helixate NexGen angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr Helixate NexGen injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Helixate NexGen abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von Helixate NexGen ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sich sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern. Bei Patienten, die bereits mit

Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) tritt dies nur gelegentlich auf (bei weniger als 1 von 100 Patienten). Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautausschlag / Juckreiz
- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Dysgeusie (eigenartiger Geschmack)

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit
- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Überempfindlichkeitsreaktionen

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

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 online 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 Helixate NexGen aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren

(nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

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

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

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 Helixate NexGen enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Jede Durchstechflasche von Helixate NexGen enthält nominal 250, 500, 1000, 2000 oder 3000 I.E. Octocog alfa.

Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

Wie Helixate NexGen aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung Helixate NexGen enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung dieses Arzneimittels bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

България

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Eesti

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

España

CSL Behring, S. A.

Tel: +34 93 367 1870

France

CSL Behring S.A.

Tél: +33-(0)1-53585400

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.

Tel: +385 (1) 631-1833

Ireland

CSL Behring UK Limited

Tel: +44-(0)1444 447405

Ísland

CSL Behring AB

Simi: +46-(0)8-54496670

Italia

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39-02 34264200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH

Tel. +49-(0)69-30584437

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring KFT

Tel: +36-1-213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV

Tel: +31-(0) 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

Österreich

CSL Behring GmbH

Tel: +43-(0) 1-80101-2463

Polska

CSL Behring sp. z o.o.

Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring, Lda.

Tel. +351-21-7826230

România

Prisum International Trading srl

Tel. +40 21 322 01 71

Slovenija

MediSanus d.o.o.

Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB

Puh/Tel: +46-(0)8-54496670

Sverige

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

United Kingdom

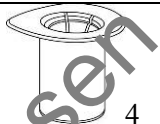
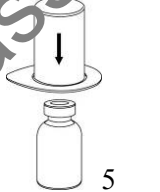
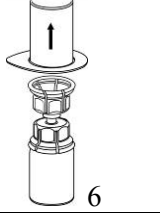
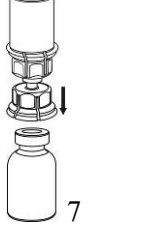
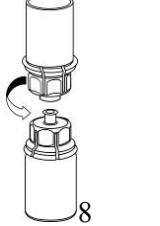
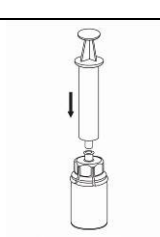
CSL Behring UK Limited

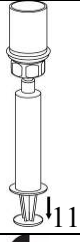
Tel: +44(0)1444 447405

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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

Detaillierte Anleitung zur Rekonstitution und Verabreichung von Helixate NexGen mit Mix2Vial Adapter:

1.	Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.	
2.	Erwärmen Sie beide ungeöffneten Durchstechflaschen in Ihren Händen, bis sie eine angenehme Temperatur erreicht haben (nicht mehr als 37 °C).	
3.	Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer antiseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.	
4.	Das Deckpapier von der Mix2Vial Packung entfernen. Nicht den Mix2Vial aus der Blisterpackung herausnehmen.	
5.	Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Greifen Sie das Mix2Vial Set mit der Blisterpackung und drücken Sie den Dorn des blauen Adapterendes geradewegs herunter durch den Stopfen der Lösungsmittelflasche.	
6.	Vorsichtig die Blisterpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem Sie sie am Rand festhalten und senkrecht nach oben abziehen. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Blisterpackung und nicht das Mix2Vial Set entfernt wird.	
7.	Die Produktflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn des transparenten Adapterendes geradewegs herunter durch den Stopfen der Produktflasche drücken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.	
8.	Mit der einen Hand die Seite des Mix2Vial Set mit der Produktflasche und mit der anderen Hand die Seite mit der Lösungsmittelflasche fassen und das Set sorgfältig gegen den Uhrzeigersinn in 2 Teile auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten blauen Mix2Vial Adapter.	
9.	Die Produktflasche mit aufgesetztem transparentem Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.	
10.	Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer-Lock Anschluss des Mix2Vial durch Drehen im Uhrzeigersinn verbinden. Luft in die Produktflasche injizieren.	

11.	Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und die Lösung durch langsames Zurückziehen des Stempels in die Spritze aufziehen.	
12.	Nachdem die Lösung vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder festhalten (dabei den Spritzenstempel in seiner Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial Adapter durch Drehen gegen den Uhrzeigersinn trennen. Den Stempel bei aufrecht gehaltener Spritze so weit hineindrücken, bis keine Luft mehr in der Spritze ist.	
13.	Legen Sie einen Stauschlauch an Ihren Arm an.	
14.	Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und reinigen Sie diese mit einem Alkoholtupfer.	
15.	Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.	
16.	Nachdem Blut bis an das offene Ende des Venenpunktions-Bestecks gelaufen ist, die Spritze mit der Lösung aufstecken. Dabei ist darauf zu achten, dass kein Blut in die Spritze gelangt.	
17.	Lösen Sie den Stauschlauch.	
18.	Die Lösung über 2 bis 5 Minuten in eine Vene injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach Ihrem Befinden richten, darf aber eine Geschwindigkeit von 2 ml pro Minute nicht überschreiten.	
19.	Wenn eine weitere Dosis verabreicht werden muss, verwenden Sie eine neue Spritze mit Arzneimittel, das wie oben beschrieben rekonstituiert wurde.	
20.	Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck und Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Versorgen Sie abschließend die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband und eventuell einem Pflaster.	

ANHANG IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die Behandlung der angeborenen Hämophilie stützt sich derzeit auf eine prophylaktische oder bedarfsbezogene Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktor VIII (FVIII). Bei der FVIII-Substitutionstherapie kommen generell zwei allgemeine Klassen von Präparaten zum Einsatz: aus Plasma gewonnener FVIII (pdFVIII) und rekombinanter FVIII (rFVIII). Ein breites Spektrum verschiedener pdFVIII- und rFVIII-Präparate ist zur Anwendung in der Europäischen Union zugelassen.

Eine wesentliche Komplikation der FVIII-Therapie stellt das Auftreten von IgG-Alloantikörpern (Inhibitoren, Hemmkörpern) dar, welche die Wirkung von FVIII neutralisieren und damit zu einem Verlust der Blutungskontrolle führen. Die Behandlung von Patienten, die Hemmkörper entwickelt haben, erfordert ein sorgfältiges individuelles Management, und es kann zu einer Therapieresistenz kommen.

Bei der Behandlung sowohl mit pdFVIII als auch mit rFVIII kann es zur Entwicklung von hemmenden Antikörpern (Hemmkörpern, Inhibitoren) kommen (gemessen mithilfe der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests und definiert als $\geq 0,6$ BU (Bethesda-Einheiten) für „niedrigtitrige“ Inhibitoren und > 5 BU für „hochtitrige“ Inhibitoren).

Zur Entwicklung von Hemmkörpern bei Patienten mit Hämophilie A, die FVIII-Präparate erhalten, kommt es meist bei nicht vorbehandelten Patienten (*previously untreated patients*, PUP) oder minimal behandelten Patienten (*minimally treated patients*, MTP) innerhalb der ersten 50 Tage der Exposition (*days of exposure*, ED) gegenüber der Behandlung. Die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung von Hemmkörpern ist bei vorbehandelten Patienten (*previously treated patients*, PTP) weit geringer.

Die bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung von Hemmkörpern lassen sich in patienten- und behandlungsbezogene Faktoren einteilen:

- Patientenbezogene Risikofaktoren sind u. a. der Typ der F8-Genmutation, der Schweregrad der Hämophilie, die ethnische Herkunft, die familiäre Vorgeschichte in Bezug auf eine Entwicklung von Hemmkörpern und möglicherweise die HLA-DR-Konstitution (Konstitution in Bezug auf humanes Leukozytenantigen - Antigen D).
- Zu den behandlungsbezogenen Faktoren zählen die Intensität der Exposition und die Anzahl der Expositionstage (ED). Das Risiko bei einer Bedarfsbehandlung ist höher als bei einer Prophylaxe, insbesondere im Zusammenhang mit Gefahrensignalen wie einem Trauma oder chirurgischen Eingriff; zudem steigt das Risiko mit einer Erstbehandlung im frühen Lebensalter.

Weiterhin ungeklärt ist, ob sich das Risiko für eine Entwicklung hemmender Antikörper zwischen unterschiedlichen Arten von FVIII-Substitutionstherapien signifikant unterscheidet. Unterschiede zwischen Präparaten in jeder FVIII-Klasse und somit Unterschiede bezüglich der Risiken zwischen einzelnen Präparaten sind biologisch plausibel. Zur pdFVIII-Klasse gehören Präparate mit oder ohne Von-Willebrand-Faktor (VWF), wobei jene mit VWF diesen in unterschiedlicher Menge enthalten. Einige experimentelle Untersuchungen legen eine Rolle des VWF beim Schutz der FVIII-Epitope vor einer Erkennung durch Antigen-präsentierende Zellen und damit einer Verminderung der Immunogenität nahe; dies bleibt jedoch im Bereich der Theorie. rFVIII enthält keinen VWF. Die Klasse der rFVIII weist jedoch eine erhebliche Heterogenität auf, etwa aufgrund unterschiedlicher Herstellungsverfahren, und das Spektrum der von den verschiedenen Herstellern im Verlauf der letzten beiden Jahrzehnte produzierten Präparate ist äußerst vielfältig. Die unterschiedlichen Herstellungsverfahren (u. a. die verschiedenen Zelllinien, die zur Produktion der rFVIII-Präparate verwendet werden) können theoretisch zu Unterschieden bezüglich der Immunogenität führen.

Im Mai 2016 wurde eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Inzidenz von Hemmkörpern in beiden Klassen (pdFVIII- bzw. rFVIII-Präparate) im New England Journal of Medicine veröffentlicht¹. Ziel dieser als SIPPET-Studie („*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*“) bezeichneten Untersuchung war die Beurteilung des relativen Risikos durch Hemmkörper bei mit pdFVIII bzw. mit rFVIII behandelten Patienten. Es wurde festgestellt, dass die Inzidenz aller Hemmkörper bei mit rFVIII behandelten Patienten um 87 % höher lag als bei

¹ F. Peyvandi et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A" N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2054-64)

Patienten, die mit (VWF-haltigen) pdFVIII behandelt wurden (Hazard Ratio 1,87; 95 %-KI 1,17–2,96).

Am 6. Juli 2016 leitete das Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein Befassungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Es ersuchte den PRAC, die möglichen Auswirkungen der Ergebnisse der SIPPET-Studie auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der relevanten FVIII-Präparate zu beurteilen und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob diese aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen und ob etwaige Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden sollen. Im Mittelpunkt des Verfahrens steht das Risiko einer Entwicklung hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP).

Auf die jüngste Publikation über die SIPPET-Studie hin wurden die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ersucht, mögliche Auswirkungen der Ergebnisse dieser Studie und anderer einschlägiger Sicherheitsdaten über die Entwicklung von Hemmkörpern bei PUP auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen für ihr FVIII-Präparat zu beurteilen und dabei etwaige Maßnahmen zur Risikominimierung zu prüfen.

Außerdem wurden die führenden Autoren der SIPPET-Studie gebeten, eine Liste von Fragen in Bezug auf die Methoden und Erkenntnisse der Studie zu beantworten und ihre Schlussfolgerungen bei der Plenarsitzung des PRAC im Februar 2017 vorzustellen. Um zu seiner Schlussfolgerung zu gelangen, berücksichtigte der PRAC ebenfalls Angaben, die von den führenden Autoren der SIPPET-Studie während des Verfahrens vorgelegt wurden.

Klinische Diskussion

Veröffentlichte Beobachtungsstudien

Die Zulassungsinhaber bezogen sich in ihren Antworten auf mehrere veröffentlichte Beobachtungsstudien (u. A. die Studien CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), deren Ziel darin bestand, Unterschiede bezüglich des Risikos für eine Entwicklung von Hemmkörpern zwischen den Klassen der pdFVIII- und rFVIII-Präparate sowie etwaige Unterschiede bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung unter Präparaten der rFVIII-Klasse zu beurteilen.

Die Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen und unterliegen den Beschränkungen von Beobachtungsstudien, insbesondere aufgrund einer möglichen Selektionsverzerrung. Das Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ist – abgesehen von einem mutmaßlichen produktspezifischen Risiko – multifaktoriell, und in derartigen Studien gelingt es nicht immer, Daten über relevante Kovariaten zu erheben und die Auswertungen entsprechend anzupassen. Ein verbleibendes Confounding stellt unvermeidbar einen erheblichen Unsicherheitsfaktor dar. Darüber hinaus waren die Herstellungsverfahren einzelner Präparate und die Behandlungsregimes in den einzelnen Zentren Änderungen unterworfen, sodass ein Eins-zu-eins-Vergleich zwischen Präparaten nicht immer möglich ist. Diese Faktoren erschweren die Kontrolle solcher Studien und die Auswertung der Ergebnisse.

In der CANAL-Studie² fand sich kein Nachweis eines Klassenunterschieds, einschließlich pdFVIII-Präparaten mit Von-Willebrand-Faktor mit erheblichen Titern. Für „klinisch relevante“ Inhibitoren betrug das adjustierte Hazard Ratio 0,7 (95 %-KI 0,4–1,1), für hochtitrige Inhibitoren (≥ 5 BU) 0,8 (95 %-KI 0,1–1,3).

Auch in der RODIN/Pednet-Studie³ fand sich bei den pdFVIII-Präparaten insgesamt gegenüber den rFVIII-Präparaten insgesamt kein Nachweis eines Klassenunterschieds. Für „klinisch relevante“ Inhibitoren betrug das adjustierte Hazard Ratio 0,96 (95 %-KI 0,62–1,49), für hochtitrige Inhibitoren (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95 %-KI 0,56–1,61). Allerdings ergab die Studie für rFVIII octocog alfa der 2. Generation (Kogenate FS/Helixate NexGen) im Vergleich zu rFVIII octocog alfa der 3. Generation (für alle und hochtitrige Präparate) ein erhöhtes Hemmkörperrisiko (das einzig durch Daten für Advate bedingt war).

Ebenso wie in der RODIN/Pednet-Studie wurde auch in der Studie UKHCDO ein signifikant erhöhtes Hemmkörperrisiko (alle und hochtitrige Präparate) für Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII der 2. Generation) im Vergleich zu Advate (rFVIII der 3. Generation) festgestellt. Dieses Ergebnis

² <http://www.bloodjournal.org/content/109/11/4648.full.pdf>

³ Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9. - <http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf>

unterschrift jedoch bei Ausschluss der Patienten im Vereinigten Königreich (die auch in die RODIN/Pednet-Studie eingeschlossen wurden) die Signifikanzschwelle. Außerdem fanden sich im Vergleich zu Advate Nachweise für ein erhöhtes Risiko bei Refacto AF (ein weiterer rFVIII der 3. Generation), allerdings nur im Hinblick auf jegliche Entwicklung hemmende Antikörper. Ebenso wie in der UKHCDO-Studie zeigte sich auch in der FranceCoag-Studie für keines der rFVIII-Präparate ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu Advate, wenn die französischen Patienten (die auch an der RODIN/Pednet-Studie teilnahmen) ausgeschlossen wurden.

Es wurde darauf hingewiesen, dass der PRAC im Vorfeld des aktuellen Verfahrens bereits die Konsequenzen der Studien RODIN/Pednet, UKHCDO und FranceCoag im Hinblick auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von FVIII-Präparaten in der EU untersucht hat. Im Jahr 2013 folgte der PRAC, dass die Ergebnisse der RODIN/Pednet-Studie aufgrund ihrer unzureichenden Belastbarkeit die Schlussfolgerung, Kogenate FS/Helixate NexGen seien im Vergleich zu anderen Präparaten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Faktor-VIII-Hemmkörpern assoziiert, nicht stützten. 2016 war der PRAC nach Prüfung der Ergebnisse einer Metaanalyse aller drei Studien (RODIN/Pednet, UKHCDO und FranceCoag) erneut zu dem Schluss gelangt, dass Kogenate Bayer/Helixate NexGen nach aktueller Datenlage im Vergleich zu anderen rFaktor-VIII-Präparaten bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP) nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Faktor-VIII-Hemmkörpern assoziiert sind.

Vom Zulassungsinhaber finanzierte Studien

Die Zulassungsinhaber legten eine Auswertung aller mit ihren Präparaten durchgeführten klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien bezüglich der Entwicklung niedrig- und hochtitriger Hemmkörper bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) vor sowie eine kritische Diskussion über die Beschränkungen dieser Studien.

Die Daten stützten sich auf ein sehr breites Spektrum von Studien, die in Bezug auf Präparate und über die Zeit eine hohe Heterogenität aufwiesen. Viele dieser Studien waren klein und nicht konkret auf die Beurteilung des Hemmkörperrisikos bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A ausgelegt. Die Studien waren überwiegend einarmig, und die erhobenen Daten erlauben keine vergleichende Analyse (entweder zwischen pdFVIII und rFVIII als Klassenvergleich oder innerhalb der rFVIII-Klasse). Allerdings stimmen die allgemeinen Einschätzungen bezüglich der Hemmkörperraten aus diesen Studien für einzelne Präparate weitgehend mit den Erkenntnissen großer Beobachtungsstudien überein.

Bei den größeren und bedeutenderen Studien mit pdFVIII-Präparaten betrugen die beobachteten Hemmkörperraten zwischen 3,5 % und 33 %, die meisten lagen etwa bei 10 %-25 % (wobei oftmals keine Angaben über die Höhe des Titers vorliegen). In vielen Fällen liegen allerdings nur wenige Angaben über die Methoden, die Patientenpopulationen und die Art der Hemmkörper vor, um die Daten im Kontext aktueller Veröffentlichungen zu beurteilen. Für die meisten rFVIII-Präparate liegen neuere und relevantere Daten aus klinischen Studien mit nicht vorbehandelten Patienten vor. Die Hemmkörperraten in diesen Studien liegen zwischen 15 % und 38 % für alle Inhibitoren und zwischen 3 % und 22,6 % für hochtitrige Inhibitoren, d. h. im Bereich von „sehr häufig“.

Der PRAC berücksichtigte darüber hinaus von den Zulassungsinhabern vorgelegte Zwischenergebnisse der laufenden Studien von CSL (CRD019_5001) und Bayer (Leopold KIDS, 13400, Teil B).

Ferner prüfte der PRAC klinische Studien und die wissenschaftliche Literatur für De-novo-Inhibitoren bei vorbehandelten Patienten (PTP). Die Auswertung ergab, dass sich Hemmkörper bei vorbehandelten Patienten sehr viel seltener entwickeln als bei nicht vorbehandelten Patienten. Die vorliegenden Daten zeigten, dass die Häufigkeit in zahlreichen Studien einschließlich des EUHASS-Registers (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) als „gelegentlich“ eingestuft werden konnte.

⁴ Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME0, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanon E: Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.

⁵ Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M; EUHASS participants Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost.* 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

Die SIPPET-Studie

Bei der SIPPET-Studie handelte es sich um eine offene, randomisierte, multinationale Multicenterstudie zur Untersuchung der Inzidenz neutralisierender Alloantikörper bei Patienten mit schwerer angeborener Hämophilie A (FVIII-Plasmaspiegel < 1 %) unter Anwendung von entweder pdFVIII- oder rFVIII-Konzentraten. Für eine Teilnahme geeignete Patienten (< 6 Jahre, männlich, schwere Hämophilie A, keine Vorbehandlung mit FVIII-Konzentrat bzw. nur minimale Behandlung mit Blutbestandteilen) aus 42 Zentren wurden eingeschlossen. Als primäre und sekundäre Ergebnisse der Studie wurden die Inzidenz aller Inhibitoren ($\geq 0,4$ BU/ml) und die Inzidenz hochtitriger Inhibitoren (≥ 5 BU/ml) beurteilt.

Insgesamt entwickelten 76 Patienten Hemmkörper, 50 von ihnen hochtitrige Hemmkörper (≥ 5 BU). Hemmkörper entwickelten 29 der 125 mit pdFVIII behandelten Patienten (20 Patienten hatten hochtitrige Hemmkörper) sowie 47 der 126 mit rFVIII behandelten Patienten (30 Patienten hatten hochtitrige Hemmkörper). Die kumulative Inzidenz aller Hemmkörper betrug für pdFVIII 26,8 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 18,4–35,2) und für rFVIII 44,5 % (95 %-KI 34,7–54,3); die kumulative Inzidenz hochtitriger Hemmkörper 18,6 % (95 %-KI 11,2–26,0) bzw. 28,4 % (95 %-KI 19,6–37,2). In Cox-Regressionsmodellen für den primären Endpunkt „Alle Hemmkörper“ war rFVIII mit einer um 87 % höheren Inzidenz assoziiert als pdFVIII (Hazard Ratio 1,87; 95 %-KI 1,17–2,96). Dieser Zusammenhang wurde in der multivariaten Analyse durchgängig beobachtet. Für hochtitrige Hemmkörper betrug das Hazard Ratio 1,69 (95 %-KI 0,96–2,98).

Sitzung der Ad-hoc-Expertengruppe

Der PRAC berücksichtigte die während einer Ad-hoc-Sitzung von Experten geäußerten Ansichten. Die Expertengruppe vertrat die Auffassung, dass die verfügbaren einschlägigen Datenquellen Berücksichtigung gefunden haben. Nach Auffassung der Expertengruppe seien weitere Daten erforderlich um zu klären, ob zwischen unterschiedlichen Faktor-VIII-Präparaten klinisch relevante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer Hemmkörperentwicklung vorliegen. Außerdem sollten diese Daten prinzipiell für jedes einzelne Präparat separat erhoben werden, da es schwierig sei, den Grad der Immunogenität pauschal für eine Präparatklasse insgesamt (d. h. rekombinante im Vergleich zu aus Plasma gewonnene FVIII-Präparate) zu bestimmen.

Die Experten stimmten ebenfalls darin überein, dass der Grad der Immunogenität unterschiedlicher Präparate mit den vom PRAC vorgeschlagenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) durch Hervorhebung der klinischen Bedeutung der Hemmkörperentwicklung (besonders niedrig im Vergleich zu hochtitrigen Inhibitoren) sowie durch die Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ bei nicht vorbehandelten Patienten und „gelegentlich“ bei vorbehandelten Patienten insgesamt angemessen beschrieben sei. Des Weiteren regten die Experten Untersuchungen zur näheren Beschreibung der immunogenen Eigenschaften der Faktor-VIII-Arzneimittel (z. B. mechanistische Beobachtungsstudien) an.

Diskussion

Nach Auffassung des PRAC lassen sich durch eine randomisierte Prospektivstudie wie die SIPPET-Studie viele der designbedingten Defizite der Beobachtungs- und Registerstudien, die bislang zur Beurteilung des Risikos für eine Entwicklung hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, vermeiden. Dennoch weisen die Ergebnisse der SIPPET-Studie nach Ansicht des PRAC Unsicherheiten auf, welche die Schlussfolgerung eines höheren Risikos für eine Hemmkörperentwicklung bei in dieser Studie untersuchten PUP unter rFVIII-Präparaten gegenüber PUP unter pdFVIII-Präparaten ausschließen. Im Einzelnen handele es sich um folgende Punkte:

- Die SIPPET-Analyse erlaubt keine produktspezifischen Schlussfolgerungen, da sie sich lediglich auf eine geringe Zahl bestimmter FVIII-Präparate bezieht. Die Studie verfügt weder über das Design noch die Teststärke, um produktspezifische Daten in ausreichender Menge zu generieren und so Schlussfolgerungen bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung für einzelne Präparate ziehen zu können. Insbesondere erhielten lediglich 13 Patienten (10 % des FVIII-Arms) ein rFVIII-Präparat der 3. Generation. Trotz fehlender fundierter Nachweise, die Unterschiede in den Risiken zwischen rFVIII-Präparaten stützen, lassen sich unterschiedlich hohe Risiken jedoch nicht ausschließen, da es sich um eine heterogene Wirkstoffklasse mit Unterschieden bezüglich Zusammensetzung und Formulierung handelt. Daher ist eine Extrapolierung der SIPPET-Ergebnisse auf die rFVIII-Klasse als Ganzes mit einem hohen Maß an Unwägbarkeiten verbunden, insbesondere im

Hinblick auf kürzlich zugelassene rFVIII-Präparate, die nicht Gegenstand der SIPPET-Studie waren.

- Die SIPPET-Studie weist methodische Defizite auf mit besonderen Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit der Frage, inwieweit durch das Randomisierungsverfahren (Blockgröße 2) möglicherweise eine Selektionsverzerrung in die Studie eingebracht wurde.
- Darüber hinaus fanden sich Abweichungen vom endgültigen Prüfplan und vom statistischen Analyseplan. Die Bedenken in Bezug auf die statistische Auswertung beziehen sich u. a. darauf, dass keine vorgegebene primäre Analyse publiziert wurde, sowie auf den Umstand, dass die Studie nach Veröffentlichung der RODIN-Studie vorzeitig beendet wurde. Die Veröffentlichung hatte nahe gelegt, dass Kogenate FS unter Umständen mit einem erhöhten Risiko für eine Hemmkörperentwicklung assoziiert sein könnte. Auch wenn dies nicht zu vermeiden gewesen war, birgt die vorzeitige Beendigung einer offenen Studie die Möglichkeit eines Prüfarzt-Bias und erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine Wirkung festzustellen, die tatsächlich nicht vorliegt.
- Die Behandlungsregimes in der EU unterscheiden sich von jenen in der SIPPET-Studie. Die Bedeutung für die klinische Praxis in der EU (und damit für die Arzneimittel, die Gegenstand dieses Verfahrens sind) ist daher zweifelhaft. Es ist unklar, ob sich die Ergebnisse der SIPPET-Studie in Bezug auf die Risiken von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten auf die aktuelle klinische Praxis in der EU übertragen lassen, da Behandlungsmodalität und -intensität laut früheren Untersuchungen als Risikofaktoren für die Hemmkörperentwicklung vermutet werden. Es ist von Bedeutung, dass die SmPCs in der EU im Rahmen der zugelassenen Dosierungen keine modifizierte Prophylaxe (wie in der SIPPET-Studie definiert) beinhalten, und die Auswirkung des offensichtlichen Ungleichgewichts in Bezug auf die nicht näher angegebenen anderen Kombinationen von Behandlungsmodalitäten auf die Ergebnisse der SIPPET-Studie ist ungeklärt. Daher ist nach wie vor ungewiss, inwieweit sich der in der SIPPET-Studie beobachtete Unterschied bezüglich der Hemmkörperentwicklung ebenso bei Patientengruppen zeigen würde, die im Rahmen der Routineversorgung in anderen Ländern behandelt würden, in denen sich die Behandlungsmodalität (d. h. die Primärprophylaxe) von derjenigen in der Studie unterscheidet. Durch die zusätzlichen Klarstellungen seitens der SIPPET-Autoren wird diese Unsicherheit nicht vollständig beseitigt.

Nach Prüfung der oben aufgeführten Ergebnisse der SIPPET-Studie, der veröffentlichten Literatur und aller von den Zulassungsinhabern vorgelegten Informationen sowie der bei der Ad-hoc-Expertensitzung vorgetragenen Ansichten der Experten zog der PRAC folgende Schlüsse:

- Die Entwicklung von Hemmkörpern ist als Risiko sowohl bei pdFVIII- als auch bei rFVIII-Präparaten nachgewiesen. Auch wenn in klinischen Studien für einige einzelne Präparate in einer begrenzten Zahl von Fällen eine Hemmkörperentwicklung ermittelt wurde, handelt es sich bei diesen Untersuchungen eher um kleine Studien mit methodischen Defiziten oder aber um Studien, die für eine Beurteilung dieses Risikos nicht entsprechend ausgelegt sind.
- Die FVIII-Präparate sind heterogen, und unterschiedliche Raten der Hemmkörperentwicklung zwischen den einzelnen Arzneimitteln sind durchaus plausibel.
- In einzelnen Studien wurde erhebliche Unterschiede bezüglich der Hemmkörperentwicklung zwischen den Präparaten ermittelt; eine direkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse über die Zeit ist aufgrund der Diversität der Untersuchungsmethoden und Patientengruppen allerdings fraglich.
- Die SIPPET-Studie war nicht dafür ausgelegt, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate war beschränkt. Aufgrund der Heterogenität der Präparate besteht eine erhebliche Ungewissheit in Bezug auf die Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf Präparate (einschließlich erst kürzlich zugelassener Präparate), die nicht Gegenstand dieser Studien waren.

- Und schließlich stellte der PRAC fest, dass die meisten bislang durchgeführten Studien zur Beurteilung von Unterschieden bezüglich des Risikos einer Hemmkörperentwicklung bei verschiedenen Klassen von FVIII-Präparaten eine Vielzahl potenzieller methodischer Defizite aufweisen. In Anbetracht der vorliegenden Daten gibt es nach Auffassung des PRAC keine eindeutigen und konsistenten Belege, die auf ein unterschiedliches relatives Risiko zwischen den verschiedenen Klassen von FVIII-Präparaten hindeuten. Insbesondere die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie diejenigen der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien, auf die die Zulassungsinhaber in ihren Antworten eingingen, sind nicht ausreichend, um durchgängige, statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII und pdFVIII-Präparate zu bestätigen.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte empfahl der PRAC die folgenden Aktualisierungen der Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) sowie der Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage für die zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) angezeigten FVIII-Präparate:

- Abschnitt 4.4 der SmPC sollte so geändert werden, dass er einen Warnhinweis zur klinischen Bedeutung einer Überwachung von Patienten auf die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern (insbesondere einen Warnhinweis zu den klinischen Folgen niedrig- im Vergleich zu hochtitrigen Inhibitoren) enthält.
- In Bezug auf die Abschnitte 4.8 und 5.1 der SmPC stellte der PRAC fest, dass mehrere FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verweisen, die keine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung einzelner Präparate erlauben. Da die Belege darauf hindeuten, dass bei sämtlichen Präparaten mit humanem FVIII das Risiko einer Hemmkörperentwicklung besteht, sollten derartige Angaben gestrichen werden. Die vorliegenden Daten stützen eine Häufigkeit der FVIII-Hemmkörperentwicklung innerhalb des Häufigkeitsbereichs „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten. Daher empfiehlt der PRAC, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen SmPCs zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind. Für Präparate, bei denen Abschnitt 4.2 die folgende Angabe für nicht vorbehandelte Patienten enthält: „<Nicht vorbehandelte Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von { (Phantasie-)Bezeichnung} bei nicht vorbehandelten Patienten sind bislang nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. >“ sollte die oben genannte Häufigkeitsangabe für nicht vorbehandelte Patienten nicht umgesetzt werden. In Bezug auf Abschnitt 5.1 sollte jeglicher Verweis auf Studien zur Hemmkörperentwicklung bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten gestrichen werden, sofern die Untersuchungen nicht gemäß einem pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt wurden oder belastbare Belege für folgende Häufigkeiten von Hemmkörpern liefern: seltener als „sehr häufig“ bei nicht vorbehandelten Patienten bzw. eine andere Häufigkeitsangabe als „gelegentlich“ bei vorbehandelten Patienten (wie in den Anlagen zum PRAC-Beurteilungsbericht dargelegt).

Neben der Beurteilung sämtlicher Antworten der Zulassungsinhaber in Bezug auf Susoctocog alfa (Obizur) vertritt der PRAC die Ansicht, dass der Ausgang des Verfahrens nach Artikel 31 in Anbetracht der Indikation von Obizur (erworbene Hämophilie A, die durch Antikörper gegen den Faktor VIII verursacht wird) und der unterschiedlichen Zielgruppe für dieses Präparat keine Gültigkeit hat.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Gestützt auf die aktuellen Nachweise aus der SIPPET-Studie, die Daten aus den in den Antworten der Zulassungsinhaber aufgeführten einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien sowie den bei der Ad-hoc-Expertensitzung vorgetragenen Ansichten der Experten stimmt der PRAC darin überein, dass aufgrund der aktuellen Evidenzlage keine eindeutigen und konsistenten Nachweise für statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen rFVIII- und pdFVIII-Präparaten vorliegen. Hinsichtlich der Frage, welche Rolle der VWF als Schutzfaktor gegen die Entwicklung hemmender Antikörper spielt, lassen sich keine Schlüsse ziehen.

Da es sich um eine Gruppe heterogener Präparate handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass laufende oder künftige Studien mit nicht vorbehandelten Patienten für einzelne Präparate ein erhöhtes Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ergeben werden.

In verschiedenen Studien wurden für die unterschiedlichen Präparate erhebliche Unterschiede bezüglich der Häufigkeit hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten festgestellt, und die SIPPET-Studie war für eine Differenzierung zwischen einzelnen Präparaten in jeder Klasse nicht ausgelegt. Aufgrund äußerst unterschiedlicher Studienmethoden und Patientenpopulationen, die im Lauf der Zeit untersucht wurden, sowie der inkonsistenten Ergebnisse aus den Studien stützen die Nachweise nach Ansicht des PRAC insgesamt nicht die Schlussfolgerung, dass rekombinanter-Faktor-VIII-Präparate als Klasse mit einem höheren Risiko für die Entwicklung hemmender Antikörper verbunden sind als die Klasse der aus Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparate.

Außerdem stellte der PRAC fest, dass in der Produktinformation mehrerer FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verwiesen wird, die keine definitive Schlussfolgerung auf das Inhibitorrisiko einzelner Arzneimittel erlauben. Da die Evidenzdaten darauf hindeuten, dass bei allen Präparaten mit humanem FVIII ein Risiko für die Entwicklung hemmender Antikörper besteht, und zwar mit der Häufigkeit „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten, empfiehlt der PRAC, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen SmPCs zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Faktor-VIII-Präparaten zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation (Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der SmPC) günstig ist.

Überprüfungsverfahren

Nach Annahme der PRAC-Empfehlungen bei der PRAC-Sitzung im Mai 2017 äußerte der Zulassungsinhaber LFB Biomedicaments sein Nichtverständnis mit der ursprünglichen PRAC-Empfehlung.

In Anbetracht der von dem Zulassungsinhaber vorgelegten ausführlichen Begründung führte der PRAC im Rahmen des Überprüfungsverfahrens eine erneute Bewertung der verfügbaren Daten durch.

Diskussion des PRAC über die Begründung für die Überprüfung

Die SIPPET-Studie war nicht dafür ausgelegt, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate war beschränkt. Aufgrund der Heterogenität der Präparate besteht eine erhebliche Ungewissheit in Bezug auf die Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf Präparate (einschließlich erst kürzlich zugelassener Präparate), die nicht Gegenstand dieser Studien waren. Die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie die der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien sind nicht ausreichend, um konsistente, statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Inhibitorrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII und pdFVIII-Präparate zu bestätigen.

Insgesamt blieb der PRAC bei seinen Schlussfolgerungen, dass sich standardisierte Angaben über die Häufigkeit für FVIII-Präparate bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten in Abschnitt 4.8 der SmPC wiederfinden sollten, sofern für ein bestimmtes Arzneimittel kein anderer Häufigkeitsbereich durch aussagekräftige klinische Studien nachgewiesen ist. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Abschnitt 5.1 zusammen zu fassen.

Expertenkonsultation

Der PRAC konsultierte eine Ad-hoc-Expertensitzung in Bezug auf einige der Aspekte, die Bestandteil der von LFB Biomedicaments vorgelegten ausführlichen Begründung waren.

Insgesamt folgte die Expertengruppe den ursprünglichen Schlussfolgerungen des PRAC und stimmte zu, dass die vorgeschlagene Produktinformation ausreichende Angaben enthält, um die verschreibenden Ärzte und die Patienten angemessen über das Risiko für eine Entwicklung hemmender Antikörper zu informieren. Es wurden weder weitere Mitteilungen über Risikofaktoren

für eine Entwicklung hemmender Antikörper über die Produktinformation hinaus, noch zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen.

Die Gruppe stimmte ebenfalls darin überein, dass keine konkreten Angaben zur Häufigkeit von Inhibitoren einzelner Präparate in die SmPC aufgenommen werden sollten, da die vorliegenden Studien nicht über die entsprechende Teststärke verfügten, um exakte Schlüsse über die absolute Häufigkeit für ein einzelnes Präparat oder über die relative Inhibitorhäufigkeit zwischen den Präparaten zu ziehen.

Die Experten betonten, Hochschulen, Industrie und Regulierungsstellen sollten zur Zusammenarbeit bei der Erhebung harmonisierten Daten in Form von Registern angehalten werden.

Schlussfolgerungen des PRAC

Bezug nehmend auf die ursprüngliche Beurteilung und das Überprüfungsverfahren bleibt der PRAC abschließend bei seiner Schlussfolgerung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die humanen, aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktor VIII bzw. rekombinanten Faktor FVIII enthalten, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation (Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der SmPC) günstig ist.

Der PRAC verabschiedete am 1. September 2017 eine Empfehlung, die anschließend vom CHMP gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Arzneimittel, die humanen, aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktor VIII bzw. rekombinanten FVIII enthalten (siehe Anhang I und Anhang A).
- Der PRAC berücksichtigte die gesamten Daten, die in Bezug auf das Risiko einer Entwicklung hemmender Antikörper für die Klassen der Präparate mit rekombinantem FVIII und der Präparate mit aus Plasma gewonnenem FVIII bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP) vorgelegt worden waren. Diese umfassten veröffentlichte Literatur (SIPPET-Studie⁶), von den Zulassungsinhabern vorgelegte, in einzelnen klinischen Prüfungen und einer Reihe von Beobachtungsstudien erhobene Daten, u. a. die Daten großer multizentrischer Kohortenstudien, von den nationalen zuständigen Behörden der EU-Mitgliedstaaten vorgelegte Daten sowie die von den Autoren der SIPPET-Studie eingereichten Antworten. Der PRAC berücksichtigte außerdem die von LFB Biomedicaments als Basis für dessen Ersuchen um Überprüfung der PRAC-Empfehlung vorgelegte Begründung und die bei zwei Expertensitzungen am 22. Februar und 3. August 2017 geäußerten Ansichten.
- Der PRAC stellte fest, dass die SIPPET-Studie nicht dafür ausgelegt gewesen sei, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und dass die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate begrenzt gewesen sei. Aufgrund der Heterogenität der Präparate bestehe eine erhebliche Ungewissheit bei einer Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf jene Präparate, die nicht Gegenstand dieser Studien waren.
- Des Weiteren war der PRAC der Auffassung, dass die bislang durchgeführten Studien eine Vielzahl methodischer Defizite aufweisen und dass letztlich keine eindeutigen und konsistenten Belege vorliegen, die gestützt auf die verfügbaren Daten Unterschiede bezüglich des relativen Risikos zwischen FVIII-Präparaten nahe legen. Insbesondere die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie die der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien, auf die die Zulassungsinhaber in ihren Antworten eingingen, sind nicht ausreichend, um konsistente, statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII- und pdFVIII-Präparate zu bestätigen. Da es sich um eine Gruppe heterogener Präparate handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass laufende oder künftige Studien mit nicht vorbehandelten

⁶ Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. The New England journal of medicine 2016 May 26;374(21):2054-64

Patienten für einzelne Präparate ein erhöhtes Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ergeben werden.

- Der PRAC stellte fest, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Faktor-VIII-Präparaten zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A nachgewiesen sind. Aufgrund der vorliegenden Daten vertrat der PRAC die Auffassung, dass eine Aktualisierung der SmPCs für die FVIII-Präparate gerechtfertigt sei: Abschnitt 4.4 sollte so geändert werden, dass er einen Warnhinweis zur klinischen Bedeutung einer Überwachung von Patienten auf die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern enthält. In Bezug auf die Abschnitte 4.8 und 5.1 stellte der PRAC fest, dass mehrere FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verweisen, die keine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung einzelner Präparate erlauben. Die Ergebnisse aus klinischen Studien, die nicht ausreichend belastbar sind (die z. B. methodische Defizite aufweisen), sollten nicht in die Produktinformation von FVIII-Präparaten aufgenommen werden. Der PRAC empfahl, die Produktinformation entsprechend zu ändern. Da die Evidenzdaten darauf hindeuten, dass bei allen Präparaten mit humanem FVIII ein Risiko für die Entwicklung hemmender Antikörper besteht, und zwar mit der Häufigkeit „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten, empfahl der PRAC außerdem, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen Produktinformationen zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind.

Daher gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die humanen, aus Plasma gewonnenen bzw. rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII enthalten, weiterhin günstig ist und empfahl die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.