

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fanhdi® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. und 1500 I.E., Trockensubstanz und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Wirkstoff: Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

Faktor VIII	250 I.E.	500 I.E.
vWF:RCo	≥ 100 I.E.	≥ 200 I.E.
Gesamtprotein	≤ 100 mg	≤ 100 mg

Faktor VIII	1000 I.E.	1500 I.E.
vWF:RCo	≥ 400 I.E.	≥ 600 I.E.
Gesamtprotein	≤ 100 mg	≤ 150 mg

Fanhdi® ist eine lyophilisierte Trockensubstanz zur Herstellung einer Injektionslösung, die 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. oder 1500 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen pro Durchstechflasche enthält.

Fanhdi® 250 I.E. enthält nach Rekonstitution in 10 ml Wasser für Injektionszwecke ungefähr 25 I.E./ml Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen.

Fanhdi® 500 I.E. enthält nach Rekonstitution in 10 ml Wasser für Injektionszwecke ungefähr 50 I.E./ml Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen.

Fanhdi® 1000 I.E. enthält nach Rekonstitution in 10 ml Wasser für Injektionszwecke ungefähr 100 I.E./ml Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen.

Fanhdi® 1500 I.E. enthält nach Rekonstitution in 15 ml Wasser für Injektionszwecke ungefähr 100 I.E./ml Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen.

Die Bestimmung der Aktivität (I.E.) wird mittels der chromogenen Methode gemäß Europäischem Arzneibuch durchgeführt. Die spezifische Aktivität von Fanhdi® beträgt mindestens 2,5 bis 10 I.E./mg Protein abhängig von der jeweiligen Stärke (250, 500, 1000 oder 1500 I.E.).

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Trockensubstanz und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der Erfahrung in der Therapie von Hämophilie besitzt.

Dosierung:

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie sind von der Schwere des Faktor-VIII-Mangels, vom Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Die verabreichten Faktor-VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die vom aktuellen WHO-Standard für Faktor-VIII-Produkte abgeleitet sind. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zu normalem menschlichem 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. Die Berechnung der benötigten Faktor-VIII-Dosierung basiert auf der empirischen Beobachtung, dass eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht, die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um $2,1 \pm 0,4 \%$ — bezogen auf den Normalwert — anhebt.

Die benötigte Dosierung wird mit folgender Formel ermittelt:

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

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Bei den folgenden Blutungsereignissen sollte die angegebene Faktor-VIII-Aktivität im Plasma (in % des Normalwertes oder in I.E./dl) im betreffenden Zeitraum nicht unterschritten werden. Die folgende Tabelle (siehe unten) dient zur Orientierung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen.

Während des Behandlungsverlaufs wird zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen eine angemessene Bestimmung der Faktor-VIII-Plasmaspiegel empfohlen. 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, verschiedene *in vivo Recovery* erreichen und unterschiedliche Halbwertszeiten aufweisen.

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A beträgt die übliche Dosierung 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht im Abstand von 2–3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Es liegen nicht genügend Daten aus klinischen Studien über die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren vor.

Die 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.

Bei Patienten mit hohen Hemmkörpertitern ist die Faktor-VIII-Therapie möglicherweise nicht wirksam und es müssen andere therapeutische Maßnahmen erwogen werden. Die Behandlung dieser Patienten sollte nur von Ärzten, die über Erfahrung in der Therapie von Patienten mit Hämophilie verfügen, durchgeführt werden.

Siehe auch Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung:

Das Auflösen der Zubereitung erfolgt wie in Abschnitt 6.6. beschrieben.

Fanhdi® soll intravenös mit einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 10 ml/min. verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, Heparin (theoretisch in Spuren aus dem Herstellungsprozess enthalten) oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher F-VIII-Plasma- spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/ Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskel- blutungen, 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.
Ausgeprägte Gelenkblu- tungen, Muskelblutun- gen 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 Blu- tungen	60–100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe Kleinere Eingriffe, ein- schließlich Zahnextrak- tion	30–60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor-VIII- Spiegel von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechter- halten.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei jedem intravenös zu verabreichenden proteinhaltigen Produkt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Das Produkt enthält neben Faktor VIII Spuren anderer humaner Proteine. Die Patienten sollten über frühe Zeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie informiert werden. Wenn diese Symptome auftreten, sollen die Patienten die Behandlung sofort abbrechen und ihren Arzt kontaktieren.

Beim Auftreten von Schocksymptomen, sind die aktuellen medizinischen Empfehlungen für Schocktherapie zu befolgen.

Übliche Maßnahmen, um die Übertragung von Infektionen durch Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma zu verhindern, beinhalten die Auswahl der Spender, die Untersuchung der einzelnen Spenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Aufnahme von Herstellungsschritten, die bei der Inaktivierung/Eliminierung von Viren wirksam sind. Trotz dieser Maßnahmen kann bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, die Möglichkeit der Übertragung einer Infektion nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für alle unbekannt oder neu auftauchenden Viren oder anderen Krankheitserreger zu.

Die durchgeführten Maßnahmen (Solvent-Detergent-Verfahren, trockene Hitze bei 80 °C für 72 Stunden) werden bei umhüllten Viren, wie HIV, HBV und HCV, und bei dem nicht-umhüllten Virus HAV als wirksam erachtet. Die Maßnahmen können von eingeschränktem Wert gegen nicht-umhüllte Viren wie das Parvovirus B19 sein. Eine Parvovirus-B19-Infektion kann schwerwiegende Folgen in der Schwangerschaft haben (fetale Infektion). Ebenfalls gefährdet sind Patienten mit Immunschwäche oder gesteigerter Erythropoese (z. B. bei hämolytischer Anämie).

Eine angemessene Impfung (Hepatitis A oder Hepatitis B) sollte bei Patienten, die regelmäßig/wiederholt Faktor VIII-Produkte aus menschlichem Plasma erhalten, in Erwägung gezogen werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass gemäß Transfusionsgesetz bei jeder Behandlung eines Patienten mit Fanhdi® der Produktnamen und die Chargenbezeichnung dokumentiert werden müssen, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der verwendeten Chargen sicherzustellen.

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda Einheiten (BE) pro ml Plasma nach dem modifizierten Nijmegen-Assay quantifiziert werden. Das Risiko Hemmkörper zu entwickeln korreliert mit der Exposition gegenüber Blutgerinnungsfaktor VIII und ist inner-

halb der ersten 20 Expositionstage am größten. Selten treten Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen auf. Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen behandelt werden, sollten sorgfältig klinisch und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern hin überwacht werden.

Siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen zwischen Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen und anderen Arzneimitteln bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Faktor VIII nicht durchgeführt. Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung von Faktor VIII während Schwangerschaft oder Stillzeit vor. Faktor VIII sollte deshalb während Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (wie z. B. Quincke-Ödem, Brennen und Stechen an der Einstichstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Ausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Stechen, Erbrechen, Giemen) wurden selten beobachtet und können in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (mit Schock) führen.

In seltenen Fällen wurde Fieber beobachtet.

Heparin, welches theoretisch in Spuren aus dem Herstellungsprozess enthalten sein kann, kann allergische Reaktionen hervorrufen und die Blutplättchenzahl vermindern mit der Folge einer Blutgerinnungsstörung. Patienten, bei denen durch Heparin bedingt allergische Reaktionen aufgetreten sind, sollten heparinhaltige Arzneimittel nicht injiziert werden.

Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Treten solche Hemmkörper auf, so manifestiert sich dies in einer ungenügenden klinischen Wirksamkeit. Es wird empfohlen, in diesen Fällen ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum zu kontaktieren.

Informationen zur Sicherheit hinsichtlich übertragbarer Krankheiten: siehe 4.4

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung mit Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen wurden nicht berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

In Fanhdi® liegt Faktor VIII:C als Komplex mit dem von-Willebrand-Faktor vor.

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen.

Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser an von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten.

Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um und Thrombin wandelt Fibrinogen in Fibrin um, so dass ein Gerinnsel entstehen kann.

Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Spiegel und führt zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen entweder spontan oder in Folge eines unfallbedingten oder chirurgischen Traumas. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor-VIII-Spiegel angehoben, wodurch es zu einer vorübergehenden Korrektur des Faktor-VIII-Mangels und der Blutungstendenz kommt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma fällt nach einem biexponentiellen Muster ab.

Die Halbwertszeit von Fanhdi® wurde in einer klinischen Studie mit diesem Präparat ermittelt und beträgt $14,18 \pm 2,55$ Stunden, die *in vivo* Recovery beträgt $105,5 \pm 18,5$ %, dies entspricht ungefähr $2,1 \pm 0,4$ I.E./dl pro verabreichter I.E./kg (Bestimmungen wurden nach der Methode mit chromogenem Substrat durchgeführt).

Die Mean Residence Time (MRT) beträgt $20,6 \pm 4,8$ Stunden, die Area under Curve (AUC) liegt bei $19,3 \pm 3,7$ I.E. h/ml und für die Clearance wurde ein Wert von $2,6 \pm 0,5$ ml/h/kg ermittelt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der in Fanhdi® enthaltene humane Blutgerinnungsfaktor VIII ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Plasmas und hat die gleiche Wirkung wie körpereigener Faktor VIII.

Toxizitätsuntersuchungen mit Einzelgaben sind insofern gegenstandslos, als höhere Dosen zu Überlastung führen.

Toxizitätsuntersuchungen nach mehrmaliger Verabreichung lassen sich im Tierversuch wegen des störenden Einflusses der dabei entstehenden Antikörper gegen heterologes Protein nicht durchführen.

Selbst Dosen, die um das Mehrfache höher sind als die in der Humanmedizin empfohlene Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht, zeigen bei Versuchstieren im Labor keine toxische Wirkung.

Da sich aus der klinischen Verwendung kein Hinweis auf kanzerogene oder mutagene Auswirkungen von humanem Blutgerinnungsfaktor VIII ergibt, gelten experimentel-

le Studien, vor allem an heterologen Spezies, als nicht erforderlich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Arginin, Albumin (human), Histidin, Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittel)

6.2 Inkompatibilitäten

Fanhdi® darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es sollte nur das mitgelieferte Infusionsset verwendet werden, da ein Therapieversagen auf Grund der Adsorption von Blutgerinnungsfaktor VIII an den Innenflächen einiger anderer Infusionssets auftreten kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren. Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche vom Typ II mit 250, 500, 1000 oder 1500 I.E. F VIII (Trockensubstanz) und Glasspritze vom Typ I mit jeweils 10 ml Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittel) für die Stärken 250, 500 und 1000 I.E. bzw. 15 ml für die Stärke 1500 I.E.

Beigefügte Medizinprodukte zur Rekonstitution und Verabreichung von Fanhdi® sind: Microfilter, Butterfly-Kanüle, Transferadapter, 2 Alkoholtupfer.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Nach Ablauf des auf dem Etikett angegebenen Verfalldatums darf Fanhdi® nicht mehr verwendet werden.

Nach Rekonstitution ist das Präparat innerhalb von 3 Stunden unter Verwendung der beigepackten Spritze zu verwenden.

Nicht verwendete Lösung darf nicht zur späteren Anwendung aufbewahrt werden bzw. darf nicht im Kühlschrank gelagert werden.

Herstellung der Injektionslösung:

1. Produktflasche und Spritze auf Raumtemperatur bringen.
2. Kolben in die Spritze mit dem Lösungsmittel eindrehen, wobei die Plastikmanschette in diesem Bereich unter keinen Umständen entfernt werden darf.
3. Folie von der Filterverpackung abziehen. Verschlusskappe von der Spritzenspitze entfernen und Spritze auf den Filter drehen.
4. Transferadapter aus der Verpackung nehmen und auf die Spritze mit dem Filter setzen.
5. Kunststoffdeckel von der Produktflasche entfernen und den Gummistopfen mit dem beigepackten Alkoholtupfer desinfizieren.
6. Gummistopfen der Produktflasche mit der Kanüle des Transferadapters durchstechen.
7. Das gesamte Lösungsmittel wird nun aus der Spritze in die Produktflasche überführt.

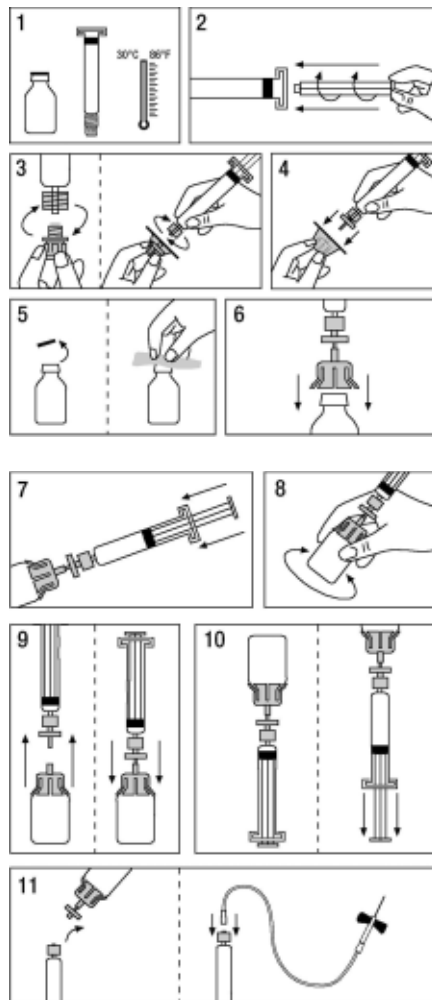
8. Spritze mit Produktflasche vorsichtig schwenken bis das Lyophilisat vollständig gelöst ist. Wie für jede parenterale Lösung gilt, dass sie nicht verwendet werden darf, wenn das Lyophilisat nicht vollständig aufgelöst ist oder Partikel sichtbar sind.

9. Spritze mit Filter kurz von der Produktflasche mit Transferadapter trennen, um das Vakuum zu entfernen.

10. Produktflasche mit aufgesetzter Spritze umdrehen und Lösung in die Spritze aufziehen.

11. Injektionsstelle vorbereiten. Spritze (ohne Filter!) abnehmen, beigepackte Butterfly-Kanüle oder andere sterile Kanüle aufsetzen, entlüften und Lösung intravenös injizieren. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 3 ml/min. betragen. Um vasomotorische Reaktionen zu vermeiden sollte sie 10 ml/min. nie überschreiten.

Das Infusionsbesteck darf nicht wieder verwendet werden.



Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Keine Lösungen verwenden, die trüb sind oder einen Bodensatz aufweisen. Das rekonstituierte Produkt sollte visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden. Unverbrauchte Arzneimittelreste oder Abfallmaterial sollten nach den landesüblichen Bestimmungen entsorgt werden.

7. NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND HERSTELLERS

Zulassungsinhaber:
Grifols Deutschland GmbH
Siemensstraße 32
D-63225 Langen
Telefon: 06103/75020
Telefax: 06103/72364

Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:
Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 — Parets del Vallès
E-08150 Barcelona

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fanhdi® 250 I.E.: 10565a/97-1
Fanhdi® 500 I.E.: 10565a/97-2
Fanhdi® 1000 I.E.: 10565a/97-3
Fanhdi® 1500 I.E.: PEI.H.03436.01.1

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. 08. 1999 (250, 500, 1000 I.E.)
24. 08. 2006 (1500 I.E.)

10. STAND DER INFORMATION

August 2006

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

Das zur Herstellung von Fanhdi® verwendete Blutplasma stammt aus den USA.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin