

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FEIBA 25 E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität

1 ml enthält 25 E.* Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität.

1 Durchstechflasche FEIBA 25 E./ml enthält 500 E. Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität in 200 – 600 mg Plasmaprotein vom Menschen.

FEIBA enthält auch die Faktoren II, IX und X, hauptsächlich in nicht-aktivierter Form, sowie aktivierten Faktor VII. Faktor VIII Gerinnungs-Antigen (FVIII C:Ag) liegt in einer Konzentration von bis zu 0,1 E./1 E. FEIBA vor. Die Faktoren des Kallikrein-Kinin-Systems sind, falls überhaupt, nur in Spuren vorhanden.

* 1 Einheit FEIBA verkürzt die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) eines Faktor-VIII-Inhibitorplasmas um 50 % des Pufferwertes (Leerwert).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

FEIBA enthält ca. 80 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes, fast weißes oder hellgrünes Pulver. Der pH-Wert der gebrauchsfertigen Lösung liegt zwischen 6,8 – 7,6.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren.
- Therapie von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren.
- Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophilen mit erworbenen Inhibitoren gegen Faktor VIII.
- Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren.

FEIBA kann für alle Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll von einem in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Dosierung und Behandlungsdauer hängen von der Schwere der Hämostasestörung, der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten ab.

Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Als allgemeine Richtlinie wird eine Dosis von 50 – 100 E. FEIBA pro kg Körpergewicht (KG) empfohlen, wobei eine Einzeldosis von 100 E./kg KG und eine Tageshöchstdosis von 200 E./kg KG nicht überschritten werden darf, außer die Schwere der Blutung begründet und rechtfertigt die Verwendung höherer Dosen, siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung von FEIBA bei Kindern unter 6 Jahren liegen nur eingeschränkte klinische Daten vor. Es wird dasselbe Dosierungsschema wie bei Erwachsenen empfohlen, das an den klinischen Zustand des Kindes angepasst werden muss.

1) Spontane Blutungen

Gelenks-, Muskel- und Weichteilblutung

Bei leichten bis mittleren Blutungen wird eine Dosis von 50 – 75 E./kg KG in 12-stündigen Intervallen empfohlen. Die Behandlung soll bis zum Eintreten einer eindeutigen Verbesserung der klinischen Symptome, wie z. B. Nachlassen der Schmerzen, Abnahme der Schwellung oder Verbesserung der Beweglichkeit des Gelenkes, fortgesetzt werden.

Für große Muskel- und Weichteilblutungen, wie z. B. retroperitoneale Blutungen, wird eine Dosis von 100 E./kg KG im 12-Stunden Intervall empfohlen.

Schleimhautblutungen

Es wird eine Dosis von 50 E./kg KG alle 6 Stunden unter sorgfältiger Überwachung des Patienten (Sichtkontrolle der Blutung, wiederholte Hämatokritbestimmung) empfohlen. Wenn die Blutung nicht zum Stillstand kommt, kann die Dosis auf 100 E./kg KG gesteigert werden, wobei eine Tagesdosis von 200 E./kg KG nicht überschritten werden darf.

Andere schwere Blutungen

Bei schweren Blutungen, wie z. B. ZNS-Blutungen, wird eine Dosis von 100 E./kg KG im 12-stündigen Intervall empfohlen. In Einzelfällen kann FEIBA auch in 6-stündigen Intervallen gegeben werden, bis eine deutliche Verbesserung des klinischen Zustandes erreicht wird. (Die maximale Tagesdosis von 200 E./kg KG darf nicht überschritten werden!)

2) Operationen

Bei chirurgischen Eingriffen kann präoperativ eine Initialdosis von 100 E./kg KG verabreicht werden und eine weitere Dosis von 50 – 100 E./kg KG nach 6 – 12 Stunden. Als postoperative Erhaltungsdosis können 50 – 100 E./kg KG im 6 bis 12-stündigen Intervall verabreicht werden; Dosierung, Dosisintervalle und -dauer der peri- und postoperativen Therapie richten sich nach dem chirurgischen Eingriff, dem Allgemeinzustand des Patienten und der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall. (Die maximale Tagesdosis von 200 E./kg KG darf nicht überschritten werden!)

3) Prophylaxe bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren

Blutungsprophylaxe bei Patienten mit hohem Inhibitortiter und häufigen Blutungen nach erfolgloser Immuntoleranzinduktion (ITI) oder wenn eine ITI nicht in Betracht gezogen wird:

Eine Dosis von 70 bis 100 E./kg KG jeden zweiten Tag wird empfohlen. Bei Bedarf kann die Dosis auf 100 E./kg KG täglich erhöht oder schrittweise gesenkt werden.

Blutungsprophylaxe bei Patienten mit hohem Inhibortiter während einer Immuntoleranzinduktion (ITI):

FEIBA kann begleitend zur Faktor-VIII-Gabe in einem Dosisbereich von 50 – 100 E./kg KG 2 x tgl. verabreicht werden bis der Faktor-VIII-Inhibitor titer auf < 2 B.E.* gesunken ist.

* 1 Bethesda Einheit ist definiert als die Menge an Antikörpern, die 50 % FVIII-Aktivität in inkubiertem Plasma (2 h bei 37 °C) inhibiert.

4) Anwendung von FEIBA bei speziellen Patientengruppen

Weitere Informationen in Zusammenhang mit Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitor siehe Abschnitt 5.1.

In Kombination mit Faktor-VIII-Konzentrat wurde FEIBA auch zur Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und bleibende Eliminierung des Faktor-VIII-Inhibitors zu erreichen.

Überwachung

Im Fall einer unzureichenden Antwort auf die Behandlung mit dem Arzneimittel wird empfohlen, eine Thrombozytenzählung durchzuführen, da eine ausreichende Zahl funktionell intakter Thrombozyten für die Wirksamkeit des Arzneimittels als notwendig erachtet wird.

Aufgrund des komplexen Wirkmechanismus gibt es keine direkte Überwachung der Wirkstoffe. Gerinnungstests, wie die Vollblutgerinnungszeit (WBCT), das Thromboelastogramm (TEG, r-Wert) und die aPTT zeigen üblicherweise nur eine geringe Verkürzung und müssen nicht mit der klinischen Wirksamkeit korrelieren. Deshalb haben diese Tests nur eine geringe Aussagekraft bei der Überwachung der Therapie mit FEIBA. Siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Das Produkt langsam intravenös infundieren. Eine Infusionsgeschwindigkeit von 2 E./kg KG und Minute darf nicht überschritten werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Falls alternative Therapien zu FEIBA verfügbar sind darf FEIBA in folgenden Situationen nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Disseminierte Intravasale Gerinnung (DIC)
- akute Thrombose und/oder Embolie (einschließlich Myokardinfarkt)

Siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

WARNHINWEISE

Überempfindlichkeitsreaktionen

FEIBA kann Überempfindlichkeitsreaktionen vom allergischen Typ auslösen, die Urtikaria, Angioödem, gastrointestinale Beschwerden, Bronchospasmus und Hypotonie beinhalten; diese Reaktionen können schwerwiegend und systemisch sein (z. B. Anaphylaxie mit Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus und Kreislaufchock). Andere Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost, Fieber und Hypertonie wurden ebenfalls berichtet.

Die Patienten sollten über die möglichen Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, wie zum Beispiel Hautrötung, Hautausschlag, generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Atembeschwerden/Atemnot, Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein, Schwindel und Blutdruckabfall bis hin zum allergischen Schock.

Bei ersten Anzeichen oder Symptomen einer Infusions-/Überempfindlichkeitsreaktion muss die Verabreichung von FEIBA abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Wird eine Reexposition von FEIBA bei Patienten mit vermuteter Überempfindlichkeit auf das Produkt oder einen der Inhaltsstoffe in Erwägung gezogen, muss der erwartete Nutzen sorgfältig gegen das Risiko der Re-exposition abgewogen werden. Dabei sollen die bekannte oder vermutete Art der Überempfindlichkeitsreaktion (allergisch oder nicht-allergisch), einschließlich der möglichen behandelnden und/oder vorbeugenden Maßnahmen oder alternative Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Thrombotische und thromboembolische Ereignisse

Thrombotische und thromboembolische Ereignisse, einschließlich disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt und Schlaganfall traten unter der Behandlung mit FEIBA auf.

Einige dieser Ereignisse traten bei Dosen über 200 E./kg KG/Tag oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse auf (einschließlich disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), fortgeschrittener Arteriosklerose, Crush-Syndrom, Septikämie). Die gleichzeitige Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) erhöht wahrscheinlich das Risiko der Entwicklung von thromboembolischen Ereignissen. Das Risiko für thrombotische und thromboembolische Ereignisse kann bei Verabreichung hoher FEIBA-Dosen erhöht sein. Bei Patienten mit angeborener oder erworbener Hämophilie sollte immer an das Vorliegen solcher Risikofaktoren gedacht werden.

FEIBA darf nur mit besonderer Vorsicht und nur, wenn keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen, bei Patienten mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen angewendet werden. Diese schließen Patienten mit koronarer Herzkrankheit in der Anamnese, Lebererkrankungen, DIC, arterielle und venöse Thrombose, post-operative Immobilisierung, ältere Patienten und Neugeborene ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt.

In klinischen Studien mit FEIBA wurde keine Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) berichtet. Fälle von TMA wurden in einer klinischen Studie mit Emicizumab berichtet, in der Patienten FEIBA als Teil des Behandlungsregimes für Durchbruchblutungen erhielten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von FEIBA zur Behandlung von Patienten mit Durchbruchblutungen unter Emicizumab wurde nicht untersucht. Daher muss bei Patienten, die Emicizumab erhalten haben, sorgfältig der Nutzen gegen das Risiko der FEIBA-Verabreichung abgewogen werden und die Patienten müssen engmaschig durch Ihren Arzt überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Werden Anzeichen oder Symptome für thrombotische oder thromboembolische Ereignisse bemerkt, muss die Infusion unverzüglich abgebrochen und geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen müssen eingeleitet werden.

Eine Einzeldosis von 100 E./kg Körpergewicht und eine Tagesdosis von 200 E./kg KG sollte nicht überschritten werden, außer die Schwere der Blutung begründet und rechtfertigt die Verwendung höherer Dosen. Zum Stillen von Blutungen darf das Arzneimittel nur so lange verabreicht werden, wie unbedingt nötig, um das therapeutische Ziel zu erreichen.

Überwachung der Therapie

Einzeldosen von 100 E./kg KG und Tagesdosen von 200 E./kg KG dürfen nicht überschritten werden. Patienten, die eine Einzeldosis von 100 E./kg KG oder mehr erhalten, sollten sorgfältig, insbesondere in Hinblick auf die Entwicklung einer DIC und/oder einer akuten koronaren Ischämie und das Auftreten von Symptomen anderer thrombotischer oder thromboembolischer Ereignisse überwacht werden. Hohe Dosen von FEIBA sollten nur so lange verabreicht werden, wie dies nötig ist, um die Blutung zu stillen.

Im Falle von klinisch signifikanten Änderungen im Blutdruck oder in der Pulsrate, bei Atembeschwerden, Husten oder Brustschmerzen muss die Infusion sofort abgebrochen und geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen müssen eingeleitet werden. Aussagekräftige Laborparameter für eine DIC sind Abfall von Fibrinogen, Abfall der Thrombozytenzahl und/oder Anwesenheit von Fibrin-/Fibrinogenabbauprodukte (FDP). Andere Parameter für die DIC sind eine deutlich verlängerte Thrombinzeit, Prothrombinzeit oder aPTT. Bei Patienten mit Hemmkörperhämophilie oder erworbenen Inhibitoren gegen die Faktoren VIII, IX und/oder XI ist die aPTT durch die Grundkrankheit verlängert.

Patienten mit Hemmkörperhämophilie oder erworbenen Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren können unter der Behandlung mit FEIBA zur gleichen Zeit sowohl eine erhöhte Blutungsneigung als auch ein erhöhtes Thromboserisiko haben.

Labortests und klinische Wirksamkeit

In vitro Tests, wie aPTT, Vollblutgerinnungszeit (WBCT) und Thromboelastogramme (TEG) müssen als Wirksamkeitsnachweis nicht mit dem klinischen Bild korrelieren. Deshalb können Versuche, diese Werte durch Erhöhung der FEIBA-Dosen zu normalisieren, nicht erfolgreich sein und sind sogar wegen der möglichen Gefahr durch Überdosierung eine DIC auszulösen stark abzulehnen.

Signifikanz der Thrombozytenzahl

Im Fall einer unzureichenden Antwort auf die Behandlung mit FEIBA wird empfohlen eine Thrombozytenzählung durchzuführen, da eine ausreichende Zahl funktionell intakter Thrombozyten für die Wirksamkeit von FEIBA notwendig ist.

VORSICHTSMASSNAHMEN

Thrombotische und thromboembolische Komplikationen

In folgenden Situationen soll FEIBA nur verwendet werden, wenn keine Reaktion auf eine Behandlung mit geeigneten Blutgerinnungsfaktorkonzentraten erwartet werden kann – z. B. bei einem hohen Inhibitortiter und einer lebensbedrohlichen Blutung oder Blutungsgefahr (z. B. posttraumatisch oder postoperativ):

- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC): bei Laborbefunden und/oder klinischen Zeichen.
- Leberschaden: aufgrund der verzögerten Clearance aktivierter Gerinnungsfaktoren haben Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion ein erhöhtes Risiko eine DIC zu entwickeln.
- Koronare Herzkrankheit, akute Thrombose und/oder Embolie.

Patienten, die mit FEIBA behandelt werden, sollen bezüglich der Entwicklung einer DIC, einer akuten Koronarischämie und Anzeichen und Symptomen anderer thrombotischer oder thromboembolischer Ereignisse überwacht werden. Bei ersten Anzeichen oder Symptomen von thrombotischen oder thromboembolischen Ereignissen, muss die Infusion unverzüglich abgebrochen und geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen müssen eingeleitet werden.

Unterschiedliches Ansprechen auf Bypassing Präparate

Aufgrund patientenspezifischer Faktoren kann das Ansprechen auf ein Bypassing Präparat variieren. In einer Blutungssituation kann der Patient auf ein Produkt unzureichend reagieren und auf ein anderes ansprechen. Im Fall eines unzureichenden Ansprechens auf ein Bypassing Präparat soll an die Verabreichung eines anderen gedacht werden.

Anamnestiche Reaktion

Die Verabreichung von FEIBA bei Patienten mit Inhibitoren kann zu einem vorübergehenden anamnestiche Anstieg des Inhibitorspiegels führen. Unter kontinuierlicher FEIBA-Verabreichung können die Inhibitoren mit der Zeit wieder absinken. Klinische und publizierte Daten zeigen, dass sich die Wirksamkeit von FEIBA nicht verringert.

Interferenzen mit Labortests

Nach der Verabreichung hoher Dosen von FEIBA kann der vorübergehende Anstieg von passiv übertragenen Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörpern zur Missinterpretation von positiven Ergebnissen serologischer Testungen führen.

FEIBA enthält Blutgruppen-Isohämagglutinine (anti-A und anti-B). Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene z. B. A, B, D kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Antikörper wie z. B. den Antiglobulintest (Coombs-test) beeinflussen.

Kinder und Jugendliche

Fallberichte und begrenzte Daten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass FEIBA auch bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden kann. Es wird dasselbe Dosierungsschema wie bei Erwachsenen empfohlen, das an den klinischen Zustand des Kindes angepasst werden muss.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von FEIBA bei älteren Patienten vor.

Prophylaxe bei Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen über die Anwendung von FEIBA zur Blutungsprophylaxe bei Hämophilie-B-Patienten nur wenige klinische Daten vor (6 Fallberichte aus der Literatur, 1 Fall aus der klinischen Prophylaxe-Studie 090701 und 1 Fall aus PASS-EU-006).

Übertragung infektiöser Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern - auch bislang unbekannter Natur - nicht völlig auszuschließen.

Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV sowie für das nicht umhüllte HAV Virus für wirksam erachtet. Diese Maßnahmen können gegebenenfalls bei manchen nicht umhüllten Viren, wie z. B. Parvovirus B19, eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus-B19-Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

Im Interesse der Patienten wird dringend empfohlen jede Verabreichung von FEIBA mit Produktnamen und Chargennummer zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und verabreichter Produktcharge herstellen zu können.

Wird ein aus menschlichem Plasma hergestelltes Arzneimittel, einschließlich FEIBA, regelmäßig/wiederholt verabreicht, werden geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) empfohlen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält ca. 80 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien zur gleichzeitigen oder sequentiellen Anwendung von FEIBA und rekombinantem Faktor VIIa, Antifibrinolytika oder Emicizumab durchgeführt.

Werden systemische Antifibrinolytika wie Tranexamsäure und Aminocapronsäure während der Behandlung mit FEIBA verabreicht, ist an die Möglichkeit thromboembolischer Ereignisse zu denken. Daher sollen Antifibrinolytika für ca. 6 bis 12 Stunden nach der Verabreichung von FEIBA nicht verwendet werden. Aufgrund verfügbarer *in vitro*-Daten und klinischer Beobachtungen können bei gleichzeitiger Verabreichung von FEIBA und rFVIIa potentielle Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden (was möglicherweise zu Nebenwirkungen, wie z. B. einem thromboembolischen Ereignis führen kann).

Im Rahmen von zwei klinischen Studien zu Emicizumab erhielten 23 Teilnehmer, die eine Prophylaxe mit Emicizumab erhielten, außerdem FEIBA zur Behandlung von 78 Durchbruchblutungen. 59 der 78 Blutungen wurden ≤ 2 Tage lang mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von ≤ 100 E./kg/Tag behandelt, ohne dass TMA-bedingte Komplikationen auftraten. 19 der 78 Blutungen wurden > 1 Tag lang mit > 100 E./kg/Tag behandelt, wobei bei 3 Patienten TMA-bedingte Komplikationen auftraten (von diesen erhielten 2 Patienten für dasselbe Blutungsereignis außerdem rFVIIa). Siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von FEIBA während der Schwangerschaft vor. Der Arzt soll die möglichen Risiken sorgfältig abwägen und FEIBA in der Schwangerschaft nur verschreiben, wenn es unbedingt nötig ist. Es ist zu bedenken, dass die Schwangerschaft durch ein erhöhtes Thromboserisiko charakterisiert ist und verschiedene Komplikationen in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer DIC verbunden sind.

Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von FEIBA bei stillenden Frauen vor. Die Gerinnungsfaktoren sind große Proteinmoleküle; daher ist ihre Menge in der Muttermilch wahrscheinlich sehr gering. Da jedoch keine Daten vorliegen, sollten Ärzte die potenziellen Risiken

sorgfältig abwägen und FEIBA nur verschreiben, wenn dies unbedingt nötig ist. Es ist zu bedenken, dass die postpartale Phase durch ein erhöhtes Thromboserisiko charakterisiert ist.

Fertilität

Reproduktionsstudien am Tier wurden mit FEIBA nicht durchgeführt. Die Auswirkungen von FEIBA auf die Fertilität wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

Informationen zu Parvovirus-B19-Infektionen, siehe Abschnitt 4.4.

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

FEIBA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

FEIBA kann Überempfindlichkeitsreaktionen vom allergischen Typ auslösen, die Urtikaria, Angioödem, gastrointestinale Beschwerden, Bronchospasmus und Blutdruckabfall beinhalten; diese Reaktionen können schwerwiegend und systemisch sein (z. B. Anaphylaxie mit Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus und Kreislaufchock). Siehe auch Abschnitt 4.4 Überempfindlichkeitsreaktionen.

Die in diesem Abschnitt angeführten Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung sowie in klinischen Studien mit FEIBA zur Behandlung von Blutungsepisoden bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A oder B und Inhibitoren gegen die Faktoren VIII oder IX berichtet. Eine Studie schloss auch Patienten mit erworbener Hämophilie mit Faktor-VIII-Inhibitoren ein (2 von 49 Patienten). Aus einer 3. Studie, die die vorbeugende Behandlung mit der bedarfsweisen Behandlung vergleicht, wurden weitere Nebenwirkungen ergänzt.

Die Häufigkeit wird nach folgenden Kriterien angegeben:

Sehr häufig $\geq 1/10$

Häufig $\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Selten $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Sehr selten $< 1/10\ 000$

Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nebenwirkung		
Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff gemäß aktueller MedDRA Terminologie	Häufigkeitskategorie*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)	Nicht bekannt
	Anstieg des Inhibitortiters (anamnestische Antwort) ^a	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ^c	Häufig
	Urtikaria	Nicht bekannt
	Anaphylaktische Reaktion	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie	Nicht bekannt
	Hypästhesie	Nicht bekannt
	thrombotischer Hirninfarkt	Nicht bekannt
	embolischer Hirninfarkt	Nicht bekannt
	Kopfschmerzen ^c	Häufig
	Somnolenz	Nicht bekannt
	Schwindel ^b	Häufig
Herzerkrankungen	Geschmacksstörungen	Nicht bekannt
	Herzinfarkt	Nicht bekannt
	Tachykardie	Nicht bekannt

Nebenwirkung		
Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff gemäß aktueller MedDRA Terminologie	Häufigkeitskategorie*
Gefäßerkrankungen	Thrombose Venöse Thrombose Arterielle Thrombose Embolie (Thromboembolische Komplikationen) Hypotonie ^c Hypertonie Flush	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pulmonalembolie Bronchospasmus Stenoseatmung Husten Dyspnoe	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen Übelkeit	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Taubheitsgefühl im Gesicht Angioödem Urtikaria Juckreiz Hautrötung ^c	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle Unwohlsein Hitzegefühl Schüttelfrost Fieber Brustschmerzen Beschwerden in der Brust	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Untersuchungen	Blutdruckabfall Hepatitis-B-Oberflächenantikörper positiv ^c Fibrin-D-Dimer erhöht	Nicht bekannt Häufig Nicht bekannt

* Eine exakte Abschätzung der Nebenwirkungshäufigkeit ist anhand der verfügbaren Daten nicht möglich.

^a Anstieg des Inhibitor-titers (anamnestische Antwort) [nicht gemäß MedDRA Terminologie] ist der Anstieg eines bestehenden Inhibitor-titers nach Verabreichung von FEIBA (siehe Abschnitt 4.4)

^b Nebenwirkung, die in der Original- und in der Prophylaxe-Studie berichtet wurde. Die Häufigkeitsangabe bezieht sich nur auf die Prophylaxe-Studie.

^c Nebenwirkung, die in der Prophylaxe-Studie berichtet wurde. Die Häufigkeitsangabe bezieht sich auf die Prophylaxe-Studie.

Klassenreaktionen

Andere Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Plasmaprodukte umfassen Lethargie und Unruhe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Das Risiko für thrombotische und thromboembolische Ereignisse (einschließlich DIC, Herzinfarkt, Venenthrombose und Pulmonalembolie) kann bei Verabreichung hoher FEIBA-Dosen erhöht sein. Einige der berichteten thromboembolischen Ereignisse traten bei Dosen über 200 E./kg oder bei Patienten mit Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse auf. Bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen von thrombotischen oder thromboembolischen Ereignissen muss die Infusion sofort abgebrochen und geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen müssen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktoren, ATC-Code: B02BD03

Obwohl FEIBA in den frühen 70er Jahren entwickelt wurde und seine Faktor-VIII-Inhibitor-Bypass-Aktivität sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen wurde, ist seine Wirkungsweise noch immer Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Wie in Aktivitätstests nachgewiesen wurde, besteht FEIBA aus Zymogenen des Prothrombinkomplexes mit prokoagulatorischen (Prothrombin, FVII, FIX, FX) und antikoagulatorischen (Protein C) Faktoren in vergleichbaren Mengen zur willkürlich festgesetzten FEIBA-Aktivität. Der Gehalt an prokoagulatorischen Enzymen ist relativ gering. Daher enthält FEIBA die Zymogene der Faktoren des Prothrombinkomplexes, aber nur einen sehr geringen Anteil an aktivierten Faktoren, wobei der Gehalt an Faktor VIIa am höchsten ist.

Aktuelle wissenschaftliche Arbeiten weisen bei der Wirkungsweise von FEIBA auf die Rolle spezifischer Komponenten des aktivierten Prothrombinkomplexes, Prothrombin (FII) und aktivierten Faktor X (FXa) hin.

FEIBA kontrolliert Blutungen durch Induktion und Erleichterung der Thrombinbildung, ein Prozess, bei dem der Prothrombinase-Komplex essentiell ist. Eine Anzahl von biochemischen *in vitro* und *in vivo* Studien haben gezeigt, dass FXa und Prothrombin eine kritische Rolle für die Aktivität von FEIBA spielen. Es hat sich gezeigt, dass der Prothrombinase-Komplex ein wesentlicher Angriffspunkt für FEIBA ist. Neben Prothrombin und FXa enthält FEIBA andere Proteine des Prothrombin-Komplexes, die auch zur Hämostase bei Hämophiliepatienten mit Inhibitoren beitragen können.

Behandlung von Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Erfahrung bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitor begrenzt. 5 Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren wurden mit FEIBA im Rahmen von klinischen Studien, entweder vorbeugend oder bedarfsweise oder bei chirurgischen Eingriffen, behandelt:

In einer prospektiven, offenen, randomisierten, parallelen klinischen Studie mit Hämophilie-A- oder -B-Patienten mit anhaltenden hochtitrigen Inhibitoren (090701, PROOF), wurden 36 Patienten randomisiert zu entweder 12 Monaten \pm 14 Tagen vorbeugender oder bedarfsweiser Behandlung. Die 17 Patienten mit vorbeugender Behandlung erhielten 85 ± 15 E./kg FEIBA jeden zweiten Tag, die 19 Patienten mit bedarfsweiser Behandlung wurden nach individueller Verschreibung des Arztes behandelt. 2 Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren waren in der Gruppe mit bedarfsweiser Behandlung und 1 Hämophilie-B-Patient in der Gruppe mit vorbeugender Behandlung eingeschlossen. Die auf ein Jahr hochgerechnete mittlere Blutungsrate (ABR) für alle Arten von Blutungsepisoden bei Patienten in der Gruppe mit vorbeugender Behandlung (mittlere ABR = 7,9) war geringer als diejenige von Patienten in der Gruppe mit bedarfsweiser Behandlung (mittlere ABR = 28,7), was eine 72,5%ige Verringerung der mittleren ABR im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen bedeutet.

In einer anderen beendeten, prospektiven nicht-interventionellen Überwachungsstudie zur Anwendung von FEIBA vor, während und kurz nach einer Operation (PASS-INT-003, SURF) wurden insgesamt 34 chirurgische Eingriffe an 23 Patienten durchgeführt. Die Mehrheit der Patienten (18) waren Patienten mit angeborener Hämophilie A mit Inhibitoren, 2 waren Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren, und 3 Patienten hatten eine erworbene Hämophilie A mit Inhibitoren. Die Dauer der Anwendung von FEIBA lag zwischen 1 und 28 Tagen, mit einem Durchschnittswert von 9 Tagen und einem statistischen Mittelwert (Median) von 8 Tagen. Die mittlere kumulative Dosis lag bei 88 347 E. und die mediane Dosis 59 000 E. Bei Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren betrug die längste Behandlungsdauer mit FEIBA 21 Tage und die maximale Dosis lag bei 7 324 E.

Zusätzlich wird in der Literatur über 48 Patienten berichtet, bei denen FEIBA zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungsepisoden bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitor angewendet wurde (34 Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren wurden bedarfsweise behandelt, 6 Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren wurden vorbeugend behandelt und 8 Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren wurden bei chirurgischen Eingriffen behandelt).

Es liegen auch vereinzelte Berichte über die Verwendung von FEIBA bei der Behandlung von Patienten mit erworbenen Inhibitoren gegen die Faktoren IX, X, XI und XIII vor. In seltenen Fällen wurde FEIBA außerdem bei Patienten angewendet, bei denen ein von-Willebrand-Faktor-Inhibitor vorhanden war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Da die Wirkungsweise von FEIBA noch immer diskutiert wird, ist es nicht möglich eine endgültige Aussage zu den pharmakokinetischen Eigenschaften zu machen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf akuten Toxizitätsstudien bei Faktor-VIII-Knockout-Mäusen und bei normalen Mäusen und Ratten mit höheren Dosen als der maximalen Tagesdosis beim Menschen (> 200 E./kg KG) kann geschlossen werden, dass die mit FEIBA in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen hauptsächlich das Ergebnis von Hyperkoagulation aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften sind.

Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe sind im Tierversuch praktisch undurchführbar, da es zu einer Interferenz durch die Entwicklung von Antikörpern gegen heterologe Proteine kommt.

Da Blutgerinnungsfaktoren vom Menschen nicht als kanzerogen oder mutagen angesehen werden, wurden tierexperimentelle Studien, insbesondere bei heterologen Spezies, als nicht für notwendig erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Natriumchlorid
Natriumcitrat

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit dem in Abschnitt 6.6 aufgeführten Lösungsmittel, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Wie bei allen Blutgerinnungsfaktor-Präparaten können Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels durch Mischen mit anderen Arzneimitteln beeinträchtigt werden. Es ist ratsam einen gemeinsamen venösen Zugang vor und nach der Verabreichung von FEIBA mit z. B. isotoner Kochsalzlösung zu spülen.

Gerinnungsfaktoren aus menschlichem Plasma können an der inneren Oberfläche bestimmter Injektions-/Infusionssets anhaften. Dies kann zu einem Therapieversagen führen. Daher dürfen nur genehmigte Kunststoffinfusionssets mit FEIBA verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde über 3 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung dennoch unmittelbar verwendet werden, außer die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus (kontrollierte und validiert aseptische Umgebung). Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet, liegen Lagerbedingungen und -zeit in der Verantwortung des Anwenders.

Die gebrauchsfertige Lösung darf nicht in den Kühlschrank gegeben werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver befindet sich in einer Durchstechflasche aus oberflächenbehandeltem, farblosem Glas (hydrolytische Klasse II). Das Lösungsmittel befindet sich in einer Durchstechflasche aus oberflächenbehandeltem, farblosem Glas (hydrolytische Klasse I). Die Durchstechflaschen sind mit Butylgummistopfen verschlossen.

FEIBA 25 E./ml ist in folgender Packungsgröße verfügbar:

1 x 500 E.

Die Packung beinhaltet entweder

- 1 Durchstechflasche mit 500 E. FEIBA Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Einmalspritze
- 1 Einmalnadel
- 1 Flügelkanüle
- 1 Filternadel
- 1 Transferrnadel
- 1 Belüftungsnadel

oder

- 1 Durchstechflasche mit 500 E. FEIBA Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 BAXJECT II Hi-Flow
- 1 Einmalspritze
- 1 Einmalnadel
- 1 Flügelkanüle

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsaufmachungen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

FEIBA erst unmittelbar vor der Verabreichung auflösen. Danach die Lösung unverzüglich verwenden (die Lösung enthält keine Konservierungsmittel).

Sanft schwenken, bis das gesamte Pulver gelöst ist. Sicherstellen, dass FEIBA vollständig gelöst ist, sonst gelangen weniger FEIBA-Einheiten durch den Filter.

Nach Rekonstitution die Lösung vor Verabreichung auf sichtbare Teilchen und Verfärbung überprüfen. Trübe Lösungen oder solche mit Niederschlag sind zu verwerfen.

Angebrochene Behältnisse dürfen nicht wiederverwendet werden.

Das Produkt nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder es Zeichen von Verderb aufweist.

Nur das beigepackte Wasser für Injektionszwecke und den beigepackten Gerätesatz zur Rekonstitution verwenden. Werden andere als die beigepackten Gerätesätze verwendet, sicherstellen, dass ein geeigneter Filter mit einer Porengröße von mindestens 149 µm verwendet wird.

Nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern.

Nach vollständiger Rekonstitution von FEIBA sollte die Injektion oder Infusion unmittelbar im Anschluss erfolgen und muss innerhalb von drei Stunden nach der Rekonstitution abgeschlossen sein.

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

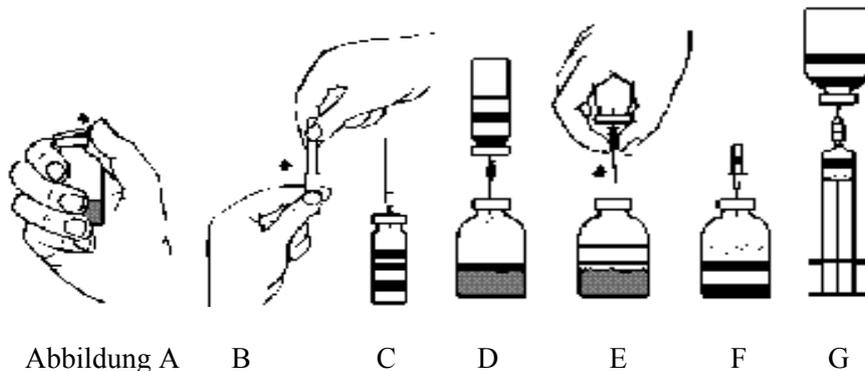
Auflösung des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit Nadeln:

1. Erwärmen der ungeöffneten Lösungsmitteldurchstechflasche (Wasser für Injektionszwecke) auf Raumtemperatur bzw. max. + 37 °C, falls erforderlich.
2. Schutzkappen von Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflasche entfernen (Abb. A) und die Gummistopfen beider Durchstechflaschen reinigen.

3. Ein Ende der Schutzkappe der beige packten Transfernadel durch Drehen öffnen, entfernen und mit der Nadel in den Gummistopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche einstecken (Abb. B und C).
4. Entfernen des anderen Endes der Schutzkappe der Transfernadel. Freies Ende nicht berühren!
5. Lösungsmitteldurchstechflasche umdrehen und das Ende der aufgesetzten Transfernadel in den Gummistopfen der Pulverdurchstechflasche einstecken (Abb. D). Durch das Vakuum in der Pulverdurchstechflasche wird das Lösungsmittel angesaugt.
6. Lösungsmitteldurchstechflasche samt Transfernadel von der Pulverdurchstechflasche abziehen (Abb. E). Um den Lösungsvorgang zu beschleunigen, sollte die Pulverdurchstechflasche sanft geschwenkt werden.
7. Nach vollständiger Auflösung des Pulvers die beige packte Belüftungsnadel einstecken (Abb. F), wodurch eventuell entstandener Schaum zusammenfällt. Belüftungsnadel entfernen.

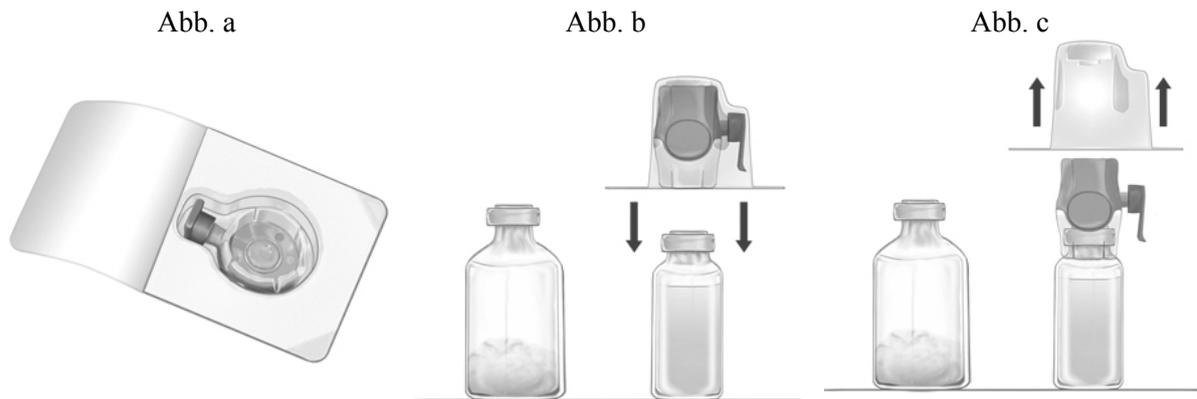
Infusion:

1. Ein Ende der Schutzkappe der beige packten Filternadel durch Drehen öffnen, entfernen und an die sterile Einmalspritze stecken. Die Lösung in die Spritze aufziehen (Abb. G).
2. Die Filternadel von der Spritze abziehen und die Lösung langsam mit dem beige packten Infusionsset (bzw. Einmalnadel) intravenös verabreichen.



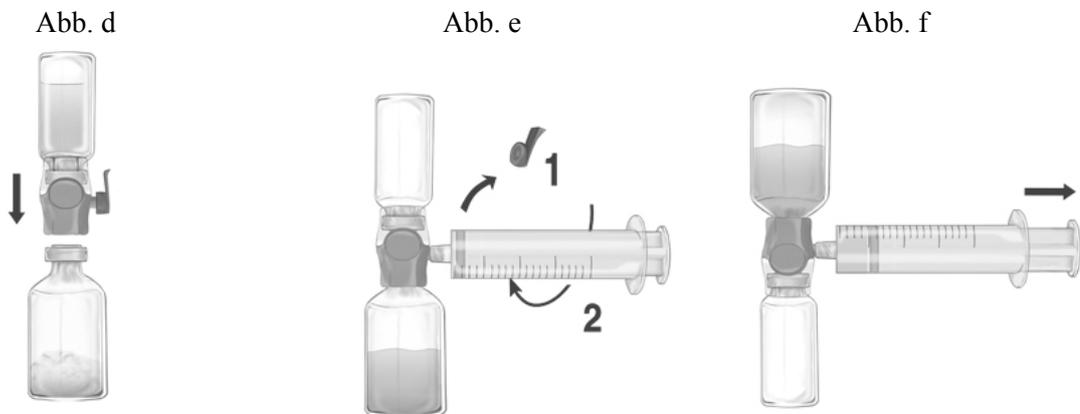
Auflösung des Pulvers zur Herstellung einer Infusionslösung mit dem BAXJECT II Hi-Flow:

1. Erwärmen der ungeöffneten Lösungsmitteldurchstechflasche (Wasser für Injektionszwecke) auf Raumtemperatur (15 °C – 25 °C), beispielsweise unter Verwendung eines Wasserbades für einige Minuten (max. + 37 °C) falls erforderlich.
2. Schutzkappen von Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflasche entfernen und die Gummistopfen beider Durchstechflaschen reinigen. Die Durchstechflaschen auf eine ebene Oberfläche stellen.
3. Die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow durch Abziehen der Schutzfolie öffnen ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abb. a). Das Transfersystem noch nicht aus der Verpackung nehmen.
4. Die Packung umdrehen und den durchsichtigen Plastikdorn durch den Gummistopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche drücken (Abb. b). Nun die Verpackung vom BAXJECT II Hi-Flow abnehmen (Abb. c). Die blaue Schutzkappe nicht vom BAXJECT II Hi-Flow entfernen.
5. Das System, bestehend aus dem BAXJECT II Hi-Flow und der Lösungsmitteldurchstechflasche nun wenden, so dass sich die Lösungsmitteldurchstechflasche oben befindet. Den purpurnen Dorn des BAXJECT II Hi-Flow durch den Gummistopfen der FEIBA-Durchstechflasche drücken. Durch das Vakuum wird das Lösungsmittel in die FEIBA-Durchstechflasche gezogen (Abb. d).
6. Das gesamte System vorsichtig so lange schwenken (nicht schütteln), bis das Pulver gelöst ist. Vergewissern Sie sich, dass FEIBA vollständig gelöst ist, da sonst wirksame Substanz durch den Filter im System zurückgehalten wird.



Infusion

1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II Hi-Flow entfernen. Die Spritze fest an den BAXJECT II Hi-Flow anschließen. **KEINE LUFT IN DIE SPRITZE AUFZIEHEN** (Abb. e). Um eine feste Verbindung zwischen Spritze und BAXJECT II Hi-Flow sicherzustellen wird die Verwendung einer Spritze mit Luer Lock-Anschluss empfohlen (Spritze beim Anbringen im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag drehen).
2. Das System umdrehen sodass sich das gelöste Produkt oben befindet. Das gelöste Produkt durch **LANGSAMES** Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen (Abb. f). Stellen Sie während des gesamten Vorgangs eine feste Verbindung zwischen BAXJECT II Hi-Flow und der Spritze sicher.
3. Die Spritze entfernen.
4. Bei Schaumbildung in der Spritze warten, bis der Schaum zusammengefallen ist. Die Lösung langsam mit dem beige packten Infusionsset (bzw. Einmalnadel) intravenös verabreichen.



Eine Infusionsgeschwindigkeit von 2 E. FEIBA/kg KG und Minute darf nicht überschritten werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestraße 67, 1221 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr. 2-00294

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.10.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.07.2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten