CSL Behring Fibrogammin® 250/1250

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fibrogammin® 250/1250
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fibrogammin ist ein gereinigtes Konzentrat des Blutgerinnungsfaktors XIII (FXIII). Es wird aus menschlichem Plasma gewonnen und liegt als weißes Pulver vor.

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 oder 1250 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor XIII. Fibrogammin enthält ungefähr 62,5 I.E./ml (250 I.E./4 ml und 1250 I.E./20 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor XIII, wenn man es mit 4 bzw. 20 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert. Die spezifische Aktivität von Fibrogammin beträgt ungefähr 3.1 – 13.3 I.E./mg Protein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.
Weißes Pulver und klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fibrogammin ist indiziert für Erwachsene und Kinder
- für die Prophylaxe bei kongenitalem Mangel an FXIII und
- für die perioperative Behandlung von chirurgischen Blutungen bei kongenitalem FXIII Mangel.

Fibrogammin ist weiterhin indiziert
- bei hämorrhagischer Diathese, bedingt oder mitbedingt durch erworbenen FXIII Mangel
- zur supportiven Therapie bei Wundheilungsstörungen, insbesondere bei Ulcus cruris, nach ausgedehnten Operationen und Verletzungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
1 ml entspricht ungefähr 62,5 I.E. bzw. 100 I.E. entsprechen 1,6 ml.
Wichtig:
Dosierung und Dauer der Therapie sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Verabreichung
Die Dosierung sollte individuell auf das Körpergewicht, die Laborwerte und das Krankheitsbild des Patienten ausgerichtet werden.

Dosierung zur Routineprophylaxe
Initiale Dosis
- 40 internationale Einheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht.
- Die Injektionsrate sollte 4 ml pro Minute nicht überschreiten.

Anschließende Dosierung
- Die Dosierung sollte sich an dem letzten FXIII-Aktivität-Talspiegel orientieren. Das Intervall beträgt 28 Tage (4 Wochen), um einen FXIII-Aktivität-Talspiegel von ungefähr 5 bis 20 % aufrecht zu erhalten.
- Empfohlene Dosisanpassungen von ± 5 I.E. pro kg sollten die in Tabelle 1 gezeigten FXIII-Aktivität-Talspiegel und das Krankheitsbild des Patienten berücksichtigen.
- Dosisanpassungen sollten auf der Grundlage einer speziellen sensitiven Untersuchung gemacht werden, die benutzt wird, um den FXIII-Spiegel zu bestimmen. Ein Beispiel der Dosisanpassung mit Hilfe der Standard Berichrom® FXIII Aktivitäts-Messung wird unten in Tabelle 1 gezeigt.

Präoperative Prophylaxe

Nach der letzten Routineprophylaxe des Patienten, wenn eine Operation geplant ist:
- Zwischen 21 und 28 Tage danach – es wird eine volle Prophylaxe-Dosis direkt vor der Operation verabreicht. Die nächste Prophylaxe-Dosis sollte nach 28 Tagen gegeben werden.
- Zwischen 8 und 21 Tage danach – es kann eine zusätzliche Dosis (voll oder teilweise) vor der Operation verabreicht werden. Die Dosis sollte sich an dem FXIII-Aktivitäts-Spiegel und dem Krankheitsbild des Patienten orientieren und sollte an die Halbwertszeit von Fibrogammin angepasst werden.
- Innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Dosis – zusätzliche Gabe wird möglicherweise nicht nötig sein.

Dosisanpassungen können von diesen Empfehlungen abweichen und sollten sich stets am FXIII-Spiegel und dem Krankheitsbild des Patienten orientieren. Alle Patienten sollten während und nach der Operation engmaschig überwacht werden.

Daher empfiehlt es sich, den Anstieg der FXIII-Aktivität mit einer FXIII-Bestimmung zu überwachen. Bei größeren Eingriffen und schweren Blutungen sind annähernde Normalwerte anzustreben (gesunde Personen: 70 % – 140 %).

Erworbener Faktor XIII Mangel
Zur Behandlung hämorrhagischer Diathesen sollten täglich mindestens 15 – 20 internationale Einheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht bis zur Besserung der Symptome bzw. bis zur spontanen Normalisierung des FXIII-Spiegels verabreicht werden.

Supportive Therapie bei Wundheilungsstörungen
10 internationale Einheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht am Tag der Operation und einmal täglich an den folgenden 3 Tagen. Bei Risikopatienten kann die individuelle Dosis auf bis zu 15 – 20 IE/kg KG erhöht werden.

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung und Art der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen basiert auf dem Körpergewicht und entspricht damit im Allgemeinen denselben Richtlinien wie für Erwachsene. Als Grundlage für die Dosierung und/oder Häufigkeit der Anwendung sollte immer die klinische Effektivität und der FXIII-Aktivitätsspiegel dienen (siehe auch Abschnitt 5.1 und 5.2).

Ältere Patienten
Die Dosierung und Art der Anwendung bei älteren Personen (> 65 Jahren) wurde nicht in klinischen Studien untersucht.

Art der Anwendung
Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar oder leicht opaleszent sein. Die gebrauchsfertige Lösung soll vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur angewärmt werden. Die Lösung wird langsam intravenös über einen separaten Injektions-/Infusions-Zugang (im Lieferumfang enthalten) mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit injiziert oder infundiert. Die Injektions- oder Infusionsgeschwindigkeit soll ca. 4 ml pro Minute nicht überschreiten.

Der Patient soll auf sofortige Reaktionen beobachtet werden. Wenn eine Reaktion erfolgt, die mit der Verabreichung von Fibrogammin in Zusammenhang gebracht werden könnte, soll – in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten – die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt bzw. die Infusion abgebrochen werden.
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Präparates.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf das Präparat (mit Symptomen wie generalisierter Nesselsucht, Hautrötung, Blutdruckabfall, Atembeschwerden) können Antihistaminika und Kortikosteroide vorbeugend verabreicht werden.
Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Anwendung von Fibrogammin sind möglich. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit (wie quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, Stridor, Blutdruckabfall und Anaphylaxie) auftreten, sollte die Fibrogammin-Infusion sofort gestoppt werden. Bei einem Schock sollen die aktuellen me-

Tabelle 1: Dosisanpassung mit Hilfe der Berichrom® FXIII Aktivitäts-Messung

FXIII-Aktivität-Talspiegel (%)	Dosisänderung
Ein Talspiegel von < 5 %	Anstieg um 5 Einheiten pro kg
Talspiegel von 5 % bis 20 %	Keine Änderung
Zwei Talspiegel von > 20 %	Abnahme um 5 Einheiten pro kg
Ein Talspiegel von > 25 %	Abnahme um 5 Einheiten pro kg

Die in Einheiten gemessene Stärke wird mit Hilfe der Berichrom® FXIII Aktivitäts-Messung bestimmt und bezieht sich auf den aktuellen internationalen Standard für Blutgerinnungsfaktor XIII, Plasma. Daher ist eine Einheit gleichzusetzen mit einer internationalen Einheit.

dizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.

Bei frischen Thrombosen ist wegen der fibrinstabilisierenden Wirkung von FXIII Vorsicht geboten.

Immunogenität
Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen FXIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung mit Fibrogammin. Daher sollten Patienten auf mögliche Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Das Vorhandensein von Inhibitoren kann sich als nicht ausreichendes Ansprechen auf die Therapie darstellen. Bei Verdacht auf Inhibitoren, bei nicht erreichten Plasma FXIII-Spiegeln, oder bei Blutungen während der Prophylaxebehandlung sollte die FXIII-Inhibitor Konzentration gemessen werden.

Hinweis für Patienten mit salzarmer Diät
Fibrogammin enthält 124,4 – 195,4 mg (5,41 – 8,50 mmol) Natrium pro Dosis (40 I.E./Körpergewicht bei durchschnittlich 70 kg), wenn die empfohlene Dosis (2800 I.E. = 44,8 ml) verabreicht wird. Dies sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die eine salzarme Diät einhalten müssen.

Virussicherheit
Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren.

Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren, wie z. B. das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitits B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV) sowie für die nicht-umhüllten Viren Hepatitis A-Virus und Parvovirus B19.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

Für Patienten, die regelmäßig Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten, wird eine Impfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Eingeschränkte Daten zur klinischen Anwendung von Fibrogammin in der Schwangerschaft zeigten keine negativen Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf oder die Entwicklungsphase während oder nach der Geburt. Die Anwendung von Fibrogammin in der Schwangerschaft kann, wenn nötig, in Betracht gezogen werden.

Stillzeit
Es gibt keine Daten über die Ausscheidung von Fibrogammin in die Muttermilch. Aufgrund seiner Molekülgröße ist die Ausscheidung in die Milch jedoch unwahrscheinlich und – aufgrund seiner proteinartigen Struktur – die Absorption von ganzen Molekülen in den kindlichen Körper auch unwahrscheinlich. Daher kann Fibrogammin während der Stillzeit verabreicht werden.

Fertilität
Es gibt keine Daten über die Auswirkungen von Fibrogammin auf die Fortpflanzungsfähigkeit.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die im Folgenden genannten Nebenwirkungen beruhen auf Analysen von Post-Marketing-Daten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die unten stehende Tabelle 2 ist eingeteilt nach der MedDRA-Systemorganklassifikation.
Die folgenden Standard-Kategorien von Häufigkeiten werden verwendet:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000).

Bei Auftreten von allergoid-anaphylaktoiden Reaktionen ist Fibrogammin sofort abzusetzen und eine situationsgerechte Behandlung einzuleiten. Die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung sind zu beachten.

Kinder und Jugendliche
Das Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche in klinischen Studien entspricht dem von Erwachsenen.

Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt 4.4.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: + 49 6103 77 0, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antihämorrhagika
ATC-Code: B02B D07

Da Faktor XIII enzymatisch Aminogruppen des Lysin mit Glutamin verbindet, ist er in der Lage, Fibrinmoleküle miteinander zu vernetzen (Transamidase-Wirkung). Dies hat zur Folge, dass Gerinnsel stabilisiert werden und Fibroblasten beschleunigt in die Gerinnsel einsprossen, so dass die Wundheilung gefördert wird.

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien, an denen auch Kinder und Jugendliche < 18 Jahre mit kongenitalem FXIII Mangel teilnahmen, wurde gezeigt, dass bei prophylaktischer Anwendung von Fibrogammin alle 28 Tage ein FXIII-Aktivität-Talspiegel von ca. 5 % bis 20 % erreicht werden kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung
Das Präparat wird intravenös appliziert und ist sofort in einer der Dosierung entsprechenden Plasmakonzentration verfügbar.

Elimination
Die biologische Halbwertszeit wurde bei Patienten mit kongenitalem FXIII Mangel mit 6,6 ± 2,29 Tagen (Median ± SD) bestimmt. Fibrogammin wird wie der körpereigene Gerinnungsfaktor XIII abgebaut.

Tabelle 2

MedDRA Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Allergoid-anaphylaktoide Reaktionen (wie generalisierte Nesselsucht, Hautrötung, Blutdruckabfall, Atembeschwerden)	Selten
	Entstehung von Inhibitoren gegen FXIII	Sehr selten
Allgmeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Temperaturanstieg	Selten

Tabelle 3

Parameter	Median (min – max)
AUC ss, 0-inf (Einheiten · h/ml)	182,9 (133,5 – 300,2)
$C_{ss, max}$ (Einheiten/ml)*	0,9 (0,6 – 1,2)
$C_{ss, min}$ (Einheiten/ml)*	0,07 (0,0 – 0,16)
T_{max} (h)	1,2 (0,7 – 4,2)
Halbwertszeit [Tage]	7,8 (3,1 – 11,02)
CL [ml/h/kg]	0,22 (0,13 – 0,30)
V_{ss} [ml/kg]	49,4 (31,65 – 62,91)
MRT [Tage]	11,7 (5,7 – 17,02)

AUC ss, $_{(0-inf)}$ = Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve von Zeit 0 bis Unendlichkeit bei steady state
* 100 % Aktivität entspricht 1 Einheit/ml
$C_{ss, max}$: Höchste Konzentration bei steady state
$C_{ss, min}$: Niedrigste Konzentration bei steady state
T_{max}: Zeit bis zur höchsten Konzentration
CL: Clearance
V_{ss}: Verteilungsvolumen bei steady state
MRT = Mittlere Verweildauer

Die obenstehende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die pharmakokinetischen Parameter (Erwachsene/18 Jahre und älter).

Kinder und Jugendliche
Von den 188 Studienteilnehmern der FXIII Konzentrations-Studien (am Menschen) waren bei Aufnahme 117 Teilnehmer < 18 Jahre (1 Monat bis < 2 Jahre, n = 17; 2 Jahre bis < 12 Jahre, n = 62; 12 Jahre bis < 16 Jahre, n = 30; 17 Jahre bis 18 Jahre, n = 8). In der Pharmakokinetikstudie PK 2002 waren 5 von den 14 Studienteilnehmern zwischen 2 und < 18 Jahre alt (2 bis 11 Jahre, n = 3; 12 bis 16 Jahre, n = 2, 17 bis 18 Jahre, n = 0). Teilnehmer die jünger als 16 Jahre waren, hatten eine kürzere Halbwertszeit und schnellere Clearance (Halbwertszeit: 5,7 ± 1,00 Tage; Clearance: 0,291 ± 0,12 ml/h/kg) im Vergleich zu Erwachsenen (Halbwertszeit: 7,1 ± 2,74 Tage, Clearance: 0,22 ± 0,07 ml/h/kg).

Das Produkt hat bei Kindern eine kürzere Halbwertszeit und schnellere Clearance als bei Erwachsenen. Da jedoch die Dosierung unabhängig von der Altersgruppe individuell nach dem Körpergewicht berechnet und dem FXIII-Aktivität-Talspiegel angepasst wird, ist keine altersgemäße Dosierung nötig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Fibrogammin enthaltenen humanen Plasmaproteine verhalten sich wie körpereigene Bestandteile.

Die Untersuchungen an Labortieren mit einmaliger und wiederholter Dosierung ergaben keinen Hinweis auf ein toxikologisches Potential von Fibrogammin. Reproduktionsstudien und Studien zur embryofötalen Entwicklung wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Human Albumin
Glucosemonohydrat
Natriumchlorid
NaOH (zur Einstellung des pH-Wertes)

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Fibrogammin darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und soll über einen separaten Zugang verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Fibrogammin darf nach Ablauf des auf Packung und Behältnis angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Die physiko-chemische Stabilität ist für 24 Stunden bei ≤ 25 °C belegt. Allerdings sollte das Präparat aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verbraucht wird, darf es nicht länger als 4 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden. Das gelöste Produkt darf nicht im Kühlschrank aufbewahrt oder eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (+ 2 °C bis + 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflaschen in der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Für Hinweise zur Aufbewahrung nach Rekonstitution des Produkts siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Art der Behältnisse
Durchstechflaschen:
250 I.E.
Pulver: Durchstechflasche aus farblosem Glas, verschlossen mit einem Gummistopfen (Bromobutyl) und versiegelt mit einer Aluminium/Kunststoff-Bördelkappe
Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke): Durchstechflasche aus farblosem Glas
1250 I.E.
Pulver: Durchstechflasche aus farblosem Glas, verschlossen mit einem Gummistopfen (Bromobutyl) und versiegelt mit einer Aluminium/Kunststoff-Bördelkappe
Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke): Durchstechflasche aus farblosem Glas

Packungsgrößen
Packung mit 250 I.E.
1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20 (Mix2Vial)
Set zur Anwendung (innere Packung):
1 Einmalspritze (5 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 nicht steriles Pflaster

Packung mit 1250 I.E.
1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20 (Mix2Vial)
Set zur Anwendung (innere Packung):
1 Einmalspritze (20 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 nicht steriles Pflaster

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Hinweise
- Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Das rekonstituierte Produkt sollte nach der Filtration/dem Aufziehen der Lösung in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden.
- Zubereitung und Entnahme müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
- Deutlich trübe Lösungen oder Lösungen mit Rückständen (Niederschlägen/Partikeln) sind nicht zu verwenden.

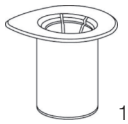
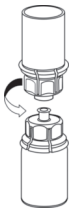
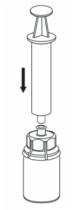
Zubereitung
Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer antiseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.

Siehe Abbildungen auf Seite 4

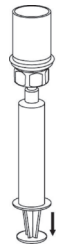
Es ist darauf zu achten, dass kein Blut in die gefüllte Spritze gelangt, da die Gefahr besteht, dass es dort gerinnt und dadurch dem Patienten Fibringerinnsel verabreicht werden.

Wenn mehr als ein Fläschchen Fibrogammin für eine einmalige Infusionsapplikation benötigt wird, kann man die Inhalte mehrerer Fläschchen in einem handelsüblichen Infusionszubehör zusammenführen.

Die Fibrogamminlösung darf grundsätzlich nicht verdünnt werden.
Die rekonstituierte Lösung soll langsam intravenös (nicht schneller als 4 ml pro Minute) über einen separaten Injektions-/Infusions-Zugang (im Lieferumfang enthalten) verabreicht werden.

 1	1. Entfernen Sie das Deckpapier von der Mix2Vial Packung. Das Mix2Vial **nicht** aus dem Blister entnehmen!
2	2. Die **Lösungsmittelflasche** auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und den Dorn des **blauen** Adapters **senkrecht** in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstechen.
3	3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn **senkrecht** nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird.
4	4. Die **Produktflasche** auf eine feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn des **transparenten** Adapters **senkrecht** in den Stopfen der Produktflasche einstechen. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.
 5	5. Mit der einen Hand die Produktseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig entgegen dem Uhrzeigersinn auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.
6	6. Die Produktflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.
 7	7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set durch Drehung im Uhrzeigersinn verbinden und die Luft in die Produktflasche injizieren.

Aufziehen der Lösung in die Spritze und Anwendung

 8	8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und die Lösung durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.
9	9. Nachdem die Lösung vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange in ihrer Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial Adapter entgegen dem Uhrzeigersinn abdrehen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

CSL Behring GmbH
- Emil-von-Behring-Str. 76
  35041 Marburg
- Verkauf Deutschland
  Philipp-Reis-Str. 2
  65795 Hattersheim
  Tel.: (069) 305-8 44 37
  Fax: (069) 305-1 71 29

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fibrogammin® 250
Zul.- Nr.: PEI.H.03242.01.1
Fibrogammin® 1250
Zul.- Nr.: PEI.H.03242.02.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Letzte Verlängerung der Zulassung:
07. Februar 2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Belgien, Deutschland, Ungarn, USA

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt