

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**AlphaNine® 500, AlphaNine® 1000,**  
Trockensubstanz und Lösungsmittel zur  
Herstellung einer Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Blutgerinnungsfaktor IX vom Men-  
schen

Jedes Fläschchen enthält 500 I.E. oder  
1000 I.E. Blutgerinnungsfaktor IX vom Men-  
schen.

Nach Auflösung im beige packten Lösungs-  
mittel (10 ml Wasser für Injektionszwecke)  
enthält das Produkt ca. 50 I.E./ml bzw.  
100 I.E./ml Blutgerinnungsfaktor IX vom  
Menschen.

Die Bestimmung der Aktivität (I.E.) wird  
mittels des Ein-Stufen-Gerinnungstests  
gemäß Europäischem Arzneibuch durch-  
geführt. Die spezifische Aktivität von Alpha-  
Nine® beträgt mindestens 180 I.E. Blutge-  
rinnungsfaktor IX/mg Protein.

AlphaNine wird aus menschlichem Plasma  
hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-  
kung:

AlphaNine® enthält 1,3 bis 3 mmol Natrium  
pro 10 ml Lösung.

AlphaNine® enthält geringe Mengen Hepa-  
rin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-  
standteile, siehe 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 B (angebore-  
ner Faktor-IX-Mangel).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

Kontrolle/Überwachung der Behandlung

Während der Behandlung wird eine ge-  
eignete Bestimmung der Faktor-IX-Werte  
empfohlen, um die zu verabreichende Do-  
sis und die Häufigkeit der Infusionen zu be-  
stimmen. Einzelne Patienten können in ih-  
rer Reaktion auf Faktor IX variieren und un-  
terschiedliche Halbwertszeiten und Reco-  
veries aufweisen. Die auf dem Körperge-  
wicht basierende Dosis kann bei unter- oder  
übergewichtigen Patienten eine Anpassung  
erfordern. Insbesondere bei größeren chi-  
rurgischen Eingriffen ist eine genaue Über-  
wachung der Substitutionstherapie mittels  
Gerinnungsanalyse (Plasma-Faktor-IX-Akti-  
vität) unerlässlich.

Dosierung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie  
sind von der Schwere des Faktor-IX-Man-  
gels, vom Ort und Ausmaß der Blutung  
sowie vom klinischen Zustand des Patien-  
ten abhängig.

Die verabreichten Faktor-IX-Einheiten wer-  
den in Internationalen Einheiten (I.E.) ange-  
geben, die vom aktuellen WHO-Standard  
für Faktor-IX-Produkte abgeleitet sind. Die  
Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entwe-  
der als Prozentsatz (relativ zu normalem  
menschlichen Plasma) oder in Internatio-  
nalen Einheiten (relativ zum Internationalen  
Standard für Faktor IX in Plasma) angege-  
ben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor IX  
entspricht der Faktor-IX-Aktivität in einem  
Milliliter normalem menschlichen Plasma.

**Bedarfsbehandlung**

Die Berechnung der benötigten Faktor-IX-  
Dosierung basiert auf der empirischen Be-  
obachtung, dass eine Internationale Einheit  
(I.E.) Faktor IX pro kg Körpergewicht, die  
Faktor-IX-Aktivität im Plasma um 1,2 % –  
bezogen auf den Normalwert – anhebt.

Die benötigte Dosis wird mit folgender For-  
mel ermittelt:

**Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körper-  
gewicht (kg) × gewünschter F-IX-An-  
stieg (%) (I.E./dl) × 0,8**

Die zu verabreichende Menge und die Häu-  
figkeit der Anwendung sollten sich stets an  
der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall ori-  
entieren.

Bei den folgenden Blutungsereignissen  
sollte die angegebene Faktor-IX-Aktivität im  
Plasma (in % des Normalwertes oder in  
I.E./dl) im betreffenden Zeitraum nicht un-  
terschritten werden. Die folgende Tabelle  
dient zur Orientierung für die Dosierung bei  
Blutungsereignissen und chirurgischen Ein-  
griffen:

Siehe Tabelle

**Prophylaxe**

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei  
Patienten mit schwerer Hämophilie B be-  
trägt die übliche Dosierung 20 bis 40 I.E.  
Faktor IX pro kg Körpergewicht im Abstand  
von 3–4 Tagen. In manchen Fällen, be-

sonders bei jüngeren Patienten, können  
kürzere Dosierungsintervalle oder höhere  
Dosen erforderlich sein.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alpha-  
Nine® bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht  
erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

Intravenöse Anwendung.

Das Produkt soll intravenös mit einer maxi-  
malen Infusionsgeschwindigkeit von 10 ml/  
min. verabreicht werden.

Anweisungen zur Rekonstitution des Arz-  
neimittels vor der Verabreichung, siehe Ab-  
schnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirk-  
stoff oder einem der in Abschnitt 6.1 ge-  
nannten sonstigen Bestandteile.

Aktuelle oder aus der Anamnese bekannte  
allergisch bedingte Thrombozytopenie auf  
Heparin (Heparin-assoziierte Thrombozyto-  
penie Typ II).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-  
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen  
mit AlphaNine sind möglich.

Das Produkt enthält neben Faktor IX Spu-  
ren anderer humaner Proteine.

Wenn Symptome von Überempfindlichkeit  
auftreten, sollen die Patienten die Behand-  
lung sofort abbrechen und ihren Arzt kon-  
taktieren.

Die Patienten sollten über frühe Zeichen  
von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie  
Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Enge-  
gefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und  
Anaphylaxie informiert werden.

Beim Auftreten von Schocksymptomen  
soll medizinische Standardbehandlung für  
Schocktherapie erfolgen.

| Schwere der Blutung/<br>Art des chirurgischen Eingriffs                         | Erforderlicher<br>F-IX-Plasma-<br>spiegel (%)<br>(I.E./dl) | Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/<br>Behandlungsdauer (Tage)                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Blutungen</b>                                                                |                                                            |                                                                                                                                                                                                                |
| Gelenkblutungen im Frühstadium,<br>Muskelblutungen, Blutungen im<br>Mundbereich | 20–40                                                      | Injektion alle 24 Stunden wiederholen;<br>mindestens 1 Tag, bis die (durch<br>Schmerzen erkennbare) Blutung<br>sistiert bzw. Heilung erreicht ist.                                                             |
| Ausgeprägte Gelenkblutungen,<br>Muskelblutungen oder Hämatome                   | 30–60                                                      | Injektion alle 24 Stunden für 3 bis<br>4 Tage oder länger wiederholen,<br>bis die Schmerzen und akuten<br>Behinderungen beseitigt sind.                                                                        |
| Lebensbedrohliche Blutungen                                                     | 60–100                                                     | Injektion alle 8 bis 24 Stunden wieder-<br>holen, bis die Gefahr für den Patienten<br>vorüber ist.                                                                                                             |
| <b>Chirurgische Eingriffe</b>                                                   |                                                            |                                                                                                                                                                                                                |
| Kleinere Eingriffe, einschließlich<br>Zahnextraktion                            | 30–60                                                      | Injektion alle 24 Stunden; mindestens<br>1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.                                                                                                                                  |
| Größere Eingriffe                                                               | 80–100<br>(prä- und post-<br>operativ)                     | Injektion alle 8 bis 24 Stunden wieder-<br>holen, bis ausreichende Wundheilung<br>erreicht ist; dann für mindestens weitere<br>7 Tage einen Faktor-IX-Spiegel von 30 %<br>bis 60 % (I.E./dl) aufrechterhalten. |

Inhibitoren

Nach wiederholter Behandlung mit humanen Blutgerinnungsfaktor-IX-Produkten sollten Patienten auf die Entwicklung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) hin untersucht werden, welche mittels biologischer Tests in Bethesda-Einheiten (BE) quantifiziert werden sollten.

Literaturberichten zufolge besteht eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Faktor-IX-Inhibitoren und allergischen Reaktionen. Daher sollten Patienten, die allergische Reaktionen zeigen, auf die Anwesenheit eines Inhibitors untersucht werden. Es sei darauf hingewiesen, dass Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren ein erhöhtes Anaphylaxierisiko bei nachfolgender Exposition auf Faktor IX haben.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen durch Faktor-IX-Konzentrate sollten die erstmaligen Verabreichungen von Faktor IX gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes unter medizinischer Aufsicht erfolgen, damit eine korrekte medizinische Behandlung im Falle allergischer Reaktionen sichergestellt werden kann.

Thromboembolische Komplikationen

Da die Anwendung von Faktor-IX-Konzentraten historisch mit der Entstehung thromboembolischer Komplikationen in Zusammenhang gebracht wird (höheres Risiko bei so genannten „low purity“ Konzentraten), ist die Anwendung von Faktor-IX-Produkten bei Patienten mit Anzeichen von Fibrinolyse sowie bei Patienten mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) potenziell gefährlich. Wegen des möglichen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte die Gabe dieses Produkts bei Patienten mit Leberschäden, bei Patienten nach Operation, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit Risiko für thrombotische Reaktionen oder Verbrauchskoagulopathie unter Vorsicht erfolgen. Die klinische Überwachung sollte daher entsprechende biologische Tests einschließen, um frühzeitig Anzeichen von Thrombose und Verbrauchskoagulopathie zu erkennen.

In den genannten Fällen sollte der Nutzen einer Behandlung mit AlphaNine® gegen das Risiko dieser Komplikationen abgewogen werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann die Substitutionsbehandlung mit FIX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheterbedingte Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) benötigt wird, sollte das Risiko ZVK-bedingter Komplikationen wie lokale Infektionen, Bakteriämie und Katheter-Thrombose in Betracht gezogen werden.

Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma beinhalten die Auswahl der Spender, die Untersuchung der einzelnen Spenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Aufnahme von Herstellungsschritten zur wirksamen Inaktivierung/Eliminierung von Viren. 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 unbekannten oder neu auftauchenden Viren oder anderen Krankheitserreger zu.

Die durchgeführten Maßnahmen (Solvent-Detergent-Verfahren, Nanofiltration) werden bei umhüllten Viren, wie dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) als wirksam erachtet. Die Maßnahmen können von eingeschränktem Wert gegen nicht-umhüllte Viren wie das Hepatitis-A-Virus (HAV) und 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 und Hepatitis B) sollte bei Patienten, die regelmäßig/wiederholt Faktor-IX-Produkte aus menschlichem Plasma erhalten, in Erwägung gezogen werden.

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

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene also auch für Kinder.

Spezielle Warnhinweise für sonstige Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält 29,9 bis 69 mg Natrium pro 10 ml Lösung entsprechend 1,49 bis 3,45 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

AlphaNine® enthält geringe Mengen an Heparin. Heparin kann allergische Reaktionen hervorrufen und die Blutzellenzahl vermindern mit der Folge einer Blutgerinnungsstörung. Wenn bei Ihnen früher durch Heparin bedingte allergische Reaktionen aufgetreten sind, sollten Sie heparinhaltige Arzneimittel nicht anwenden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es sind keine Wechselwirkungen zwischen Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen und anderen Arzneimitteln berichtet.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

AlphaNine® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils  
Generell können bei Behandlung mit Blutgerinnungsfaktor-IX-Konzentraten folgende Nebenwirkungen auftreten:

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (wie z. B. Quincke-Ödem, Brennen und Stechen an der Einstichstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Quaddeln, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Giemen) wurden selten beobachtet und können in einigen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (mit Schock) fortschreiten. In einigen Fällen haben diese Reaktionen zu schwerer Anaphylaxie geführt und standen in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren (siehe auch 4.4).

Nach versuchter Immuntoleranzinduktion wurde bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren und einer Vorgeschichte allergischer Reaktionen ein nephrotisches Syndrom beobachtet.

In seltenen Fällen wurde Fieber beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper, Inhibitoren) gegen Faktor IX 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.

Zurzeit liegen nicht genügend Informationen vor, um die Häufigkeit der Inhibitorentwicklung im Zusammenhang mit AlphaNine® zu bestimmen.

Es besteht ein potenzielles Risiko für thromboembolische Episoden nach Verabreichung von Faktor-IX-Produkten, wobei dieses Risiko bei Zubereitungen mit geringerer Reinheit („low purity“) höher ist. Die Anwendung dieser low purity Faktor-IX-Produkte wurde mit dem Auftreten von Myokardinfarkten, disseminierter intravasaler Gerinnung, Venenthrombose und Lungenembolie in Zusammenhang gebracht. Die Anwendung eines hochreinen Faktor-IX-Präparates wie AlphaNine® wird nur selten mit Nebenwirkungen dieser Art in Verbindung gebracht.

Informationen zur Sicherheit hinsichtlich übertragbarer Krankheiten, siehe Abschnitt 4.4

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Die Tabelle unten wurde gemäß MedDRA Systemorganklassen (SOC) und bevorzugtem Begriff erstellt.

Den Häufigkeitsangaben wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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:

| MedDRA Systemorganklasse                | Nebenwirkung                   | Häufigkeit   |
|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Gefäßerkrankungen                       | Schwindel, Hypotonie, Ohnmacht | Selten       |
| Erkrankungen des Nervensystems          | Kopfschmerzen, Zittern         | Selten       |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit, Erbrechen            | Gelegentlich |
|                                         | Bauchschmerzen                 | Selten       |

< 1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Siehe Tabelle

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Selten werden Heparin-Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100.000/μl oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes beobachtet. Bei nicht Sensibilisierten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6–14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei Sensibilisierten unter Umständen innerhalb von Stunden. Die schwere Form der Thrombozytopenie kann verbunden sein mit arteriellen und venösen Thrombosen/Thromboembolien, Verbrauchskoagulopathie, evtl. Hautnekrosen an der Injektionsstelle, Petechien, Purpura und Meläna. Dabei kann die blutgerinnungshemmende Wirkung des Heparins vermindert sein (Heparintoleranz). In solchen Fällen ist AlphaNine® sofort abzusetzen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei ihm auch in Zukunft keine heparinhaltigen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen.

Kontrollen der Thrombozytenzahlen sollen

- vor Beginn der Heparin-gabe
- am 1. Tag nach Beginn der Heparin-gabe
- anschließend während der ersten drei Wochen regelmäßig alle drei bei vier Tage erfolgen. Darüber hinaus wird eine Kontrolle der Thrombozytenzahl am Ende der Heparin-gabe empfohlen.

#### Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern sind vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

#### 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-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon + 49 61 03 77 0, Telefax: + 49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihä-morrhagika: Blutgerinnungsfaktor IX  
ATC-Code: B02BD04.

Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einer Molekülmasse von ca. 68.000 Dalton. Es handelt sich um einen Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnungsfaktor, der in der Leber synthetisiert wird. Faktor IX wird durch Faktor XIa über den intrinsischen Gerinnungsweg und durch den Komplex aus Faktor VII und Gewebefaktor über den extrinsischen Gerinnungsweg aktiviert. Der aktivierte Faktor IX aktiviert in Kombination mit aktiviertem Faktor VIII den Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt dann Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wiederum wandelt Fibrinogen in Fibrin um, und es bildet sich ein Gerinnsel.

Hämophilie B ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund eines zu niedrigen Faktor-IX-Spiegels, die zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen führt, entweder spontan oder in Folge eines Unfalls oder operativen Traumas. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor-IX-Spiegel im Plasma erhöht, wodurch es zu einer vorübergehenden Korrektur des Faktor-IX-Mangels und der Blutungstendenz kommt.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt unzureichende Daten aus klinischen Studien mit Kindern unter 6 Jahren.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer randomisierten Doppelblind-Vergleichsstudie wurde die Pharmakokinetik von AlphaNine® (SD/virusfiltriert) mit dem nicht-virusfiltrierten Vorgängerprodukt verglichen. Faktor IX wurde so dosiert, dass bei den Hämophilie-B-Patienten (< 1 I.E. Faktor IX/dl) Spitzenkonzentrationen im Plasma von ca. 50 Einheiten/dl erreicht wurden. 72 Stunden nach der Infusion wurden Blutproben entnommen. Die mittlere Halbwertszeit für AlphaNine® betrug 21,3 Stunden und die mittlere *in vivo*-Recovery betrug 58,8 %. Nach Berücksichtigung der infundierten Dosis betrug die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC = area under the curve) 1293,7 h.I.E./dl. Als Plasmahalbwertszeit (MRT = Mean Residence Time) für AlphaNine® wurden 28,14 Stunden berechnet, die Clearance betrug 3,27 dl/h.

Je nach Schweregrad der Blutung, Verletzung oder Gewebeschädigung kann sich die biologische Halbwertszeit verringern. Dies muss bei der Bestimmung der Dosierung in Betracht gezogen werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Einzel 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.

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

Die Thrombogenität von AlphaNine® in Tieren ist entscheidend niedriger als die von Faktor-IX-Komplexen. AlphaNine® zeigte im direkten Test mit dem Wessler-Rabbit-Stasis-Modell für Thrombogenität bei einer Dosierung von 200 I.E. Faktor IX/kg Körpergewicht keine Anzeichen von Thrombogenität.

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

Da sich aus der klinischen Verwendung kein Hinweis auf kanzerogene oder mutagene Auswirkungen von humanem Blutgerinnungsfaktor IX ergibt, gelten experimentelle Studien, vor allem an heterologen Spezies, als nicht erforderlich.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der Sonstigen Bestandteile

D-Glucose, Heparin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittel).

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es sollte nur das mitgelieferte Infusionsset verwendet werden, da ein Therapieversagen auf Grund der Adsorption von Blutgerinnungsfaktor IX an den Innenflächen einiger anderer Infusionssets auftreten kann.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche vom Typ I mit 500 oder 1000 I.E. Faktor IX (Trockensubstanz) und vorgefüllte Glasspritze vom Typ I mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittel).

Beigefügte Medizinprodukte zur Rekonstitution und Verabreichung von AlphaNine® sind:

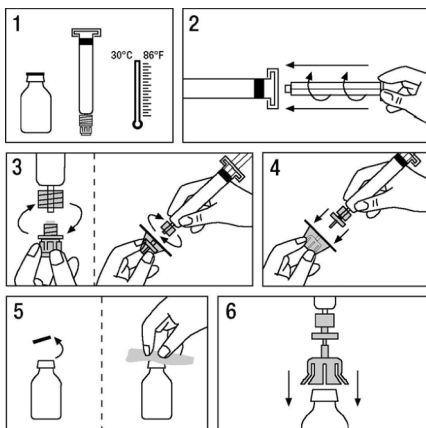
Microfilter, Butterfly-Kanüle (Infusions-Set), Transferadapter, 2 Alkoholtupfer.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Ablauf des auf dem Etikett angegebenen Verfalldatums darf AlphaNine® nicht mehr verwendet werden.  
AlphaNine® enthält keine Konservierungsstoffe und sollte daher unmittelbar nach der Rekonstitution verabreicht werden.  
Bei der Rekonstitution und Verabreichung aseptische Techniken anwenden.  
Nicht verwendete Lösung darf nicht zur späteren Anwendung aufbewahrt werden bzw. darf nicht im Kühlschrank gelagert werden.

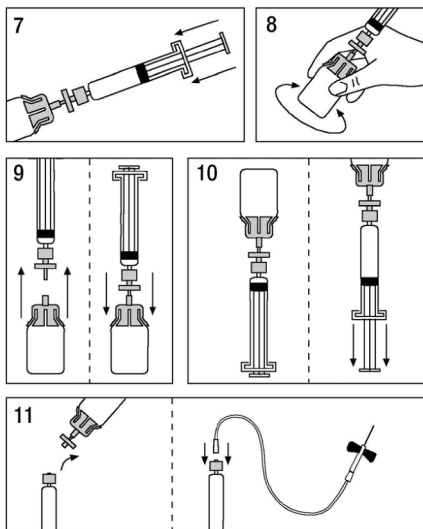
Herstellung der Injektionslösung:

1. Produktflasche und Spritze auf Raumtemperatur bringen.
2. Den Plastikkolben 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 beige-packten Alkoholtupfer desinfizieren.
6. Spritze mit Filter und Transferadapter über die Produktflasche halten und den Gummistopfen mit der Kanüle des Transferadapters durchstechen.



7. Nun durch Drücken des Spritzenkolbens das gesamte Wasser für Injektionszwecke aus der Spritze in die Produktflasche überführen.
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 durch den Filter in die Spritze aufziehen.

11. Injektionsstelle vorbereiten. Spritze vom Filter mit Adapter trennen. Beigepackte Butterfly-Kanüle aufsetzen, entlüften und Lösung intravenös injizieren.



Mit einer Infusionsgeschwindigkeit von maximal 10 ml/min. verabreichen.

Das rekonstituierte Produkt sollte visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Keine Lösungen verwenden, die trüb sind oder einen Bodensatz aufweisen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Grifols Deutschland GmbH  
Colmarer Straße 22  
60528 Frankfurt  
Tel.: 069/660 593 100  
Fax: 069/660 593 110

## 8. ZULASSUNGNUMMERN

AlphaNine® 500: 6408.00.00  
AlphaNine® 1000: 6408.01.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
17. Juli 1985  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. November 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

06/2021

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

## 12. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

Das zur Herstellung von AlphaNine® verwendete Blutplasma stammt aus den USA oder Kanada.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt