

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Haemonine 500
Haemonine 1000

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen; Haemonine 500 oder 1000 setzt sich zusammen aus einem Pulver und einem Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Eine Durchstechflasche enthält 500 bzw. 1.000 I.E. Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen.

Nach Rekonstitution mit 5 ml bzw. 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält Haemonine 500 bzw. Haemonine 1.000 ca. 100 I.E./ml Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen.

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Einstufentest gemäß Europäischem Arzneibuch verwendet. Die spezifische Aktivität von Haemonine ist ≥ 70 I.E./mg Protein.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Das rekonstituierte Produkt enthält 0,19 mmol–0,245 mmol (4,37 mg–5,63 mg) Natrium pro ml. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Nach Lösen des Pulvers im beigefügten Wasser für Injektionszwecke ist die Haemonine-Lösung klar oder leicht opaleszierend (milchig glänzend) und ohne Rückstände (siehe Abschnitt 6.6).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Überwachung der Behandlung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Injektionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor IX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und *in vivo* Wiederfindungsraten zeigt. Eine auf dem Körpergewicht basierende Dosierung ist bei unter- oder übergewichtigen Patienten gegebenenfalls anzupassen. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie

Schwere der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor-IX-Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/ Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen		
Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20–40	Injektion alle 24 Stunden/mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30–60	Injektion alle 24 Stunden für 3–4 Tage oder länger, bis Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Injektion alle 8–24 Stunden, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30–60	Injektion alle 24 Stunden/mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist
<i>Größere Eingriffe</i> (prä- und postoperativ)	80–100	Injektion alle 8–24 Stunden, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor-IX-Spiegel von 30 bis 60 % (I.E./dl) aufrechterhalten

mittels einer Gerinnungsanalyse (Faktor-IX-Aktivität) unerlässlich.

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind abhängig von der Schwere des Faktor-IX-Mangels sowie von Lokalisation und Ausmaß der Blutung und vom klinischen Zustand des Patienten.

Die verabreichten Faktor-IX-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf den Internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

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

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor-IX-Dosierung basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 Internationalen 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 Formel berechnet:

$$\text{Benötigte Einheiten} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-IX-Anstieg (\%)} \times 0,8$$

Die Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich im Einzelfall an der klinischen Wirksamkeit orientieren. Im Fall der aufgeführten Blutungsereignisse sollte die Faktor-IX-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter das angegebene Niveau (in % der Norm oder in I.E./dl) fallen. Die folgende Tabelle kann als Richtlinie für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen dienen:

Siehe Tabelle oben

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B sollte

die reguläre Dosis 20 bis 40 I.E. Faktor IX pro kg Körpergewicht im Abstand von 3–4 Tagen betragen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur unzureichende Daten vor, um die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren mit Haemonine 250, 500 und 1000 empfehlen zu können.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Es wird empfohlen, die maximale Infusionsrate von 5 ml/min nicht zu überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind mit Haemonine möglich. Das Produkt enthält Spuren anderer humaner Proteine außer Faktor IX. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass die Behandlung sofort abgebrochen und ein Arzt konsultiert werden muss, wenn Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten. Patienten sollen über das mögliche Auftreten von frühen Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, wie z. B. Urtikaria, generalisierte Urtikaria, Brustenge, Stridor, Hypotonie und Anaphylaxie informiert werden.

Beim Auftreten eines Schocks muss die Behandlung nach den aktuellen medizinischen Leitlinien zur Schocktherapie erfolgen.

Hemmkörper (Inhibitoren)

Nach wiederholter Behandlung mit Blutgerinnungsfaktor-IX-Produkten aus menschlichem Plasma sollten die Patienten auf Bildung von neutralisierenden Antikörpern

(Hemmkörper) hin überwacht werden. Die Antikörper sollten mittels geeigneter biologischer Testung in Bethesda-Einheiten (BE) quantifiziert werden.

In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen Reaktionen berichtet. Daher sollten Patienten mit allergischen Reaktionen auf Hemmkörper untersucht werden. Es ist zu beachten, dass bei Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren bei erneuter Exposition gegenüber Faktor IX möglicherweise ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko besteht.

Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf Faktor-IX-Produkte sollte die initiale Gabe von Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter medizinischer Beobachtung erfolgen, so dass eine mögliche allergische Reaktion angemessen behandelt werden kann.

Thromboembolie

Wegen des potentiellen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei Patienten mit Lebererkrankungen, bei frisch operierten Patienten, bei Neugeborenen oder bei Patienten, bei denen das Risiko thrombotischer Ereignisse oder einer Verbrauchs-Koagulopathie (DIC) besteht, eine klinische Überwachung auf Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation und einer Verbrauchs-Koagulopathie mit geeigneten biologischen Testverfahren erfolgen. In jeder dieser Situationen sollte der Nutzen der Behandlung mit Haemonine gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Aufgrund potentieller additiver oder synergistischer pharmakodynamischer Effekte kann eine gleichzeitige Anwendung von Antifibrinolytika und Anti-Inhibitor-Gerinnungskonzentrat oder Faktor-IX-Komplex das Risiko einer Thrombose erhöhen.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann die Substitutionstherapie mit Faktor IX das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen.

Katheter-bedingte Komplikationen

Bei Patienten, die einen zentralen Venenkatheter benötigen, ist das Risiko für Katheter-bedingte Komplikationen zu berücksichtigen. Dazu gehören lokale Infektionen, Bakteriämie und Thrombosen im Bereich des Katheters.

Übertragbare Infektionserreger

Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, beinhalten Spenderauswahl, Testung jeder Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und Einführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Dennoch kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bisher unbekannt oder neu auftretende Viren oder Erreger zu.

Die ergriffenen Maßnahmen werden als wirksam gegen umhüllte Viren wie das Humane Immunschwächevirus (HIV), Hepatitis B Virus (HBV) und Hepatitis C Virus (HCV) sowie gegen das nicht umhüllte Hepatitis A Virus (HAV) angesehen. Die Maßnahmen sind möglicherweise bei nicht umhüllten Viren wie Parvovirus B19 von begrenztem Wert.

Eine Parvovirus B19-Infektion kann schwere Erscheinungen bei schwangeren Frauen (fetale Infektion) und bei Patienten mit einer Immunschwäche oder verstärkter Erythropoese (z. B. bei hämolytischer Anämie) hervorrufen.

Bei Patienten, die regelmäßig/wiederholt Faktor-IX-Präparate aus menschlichem Plasma erhalten, sollten entsprechende Impfungen (Hepatitis A und B) vorgesehen werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Behandlung mit Haemonine den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu vermerken, um die Rückverfolgbarkeit sicherzustellen.

Kinder und Jugendliche

Die für Erwachsene beschriebenen besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind auch bei Kindern im Alter von 6 Jahren und älter zu beachten (siehe auch Abschnitt 4.2).

Dieses Arzneimittel enthält maximal 4,9 mmol (113 mg) Natrium pro Standard-Dosis von 2.000 I.E. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt. Es wurden keine Wechselwirkungen von Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten aus menschlichem Plasma mit anderen Arzneimitteln berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die für Erwachsene beschriebenen Wechselwirkungen sind auch bei Kindern im Alter von 6 Jahren und älter zu beachten (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (wie z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Ausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, nervöse Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Stechen, Erbrechen, Stridor) wurden selten beobachtet und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln. In manchen Fällen entwickelten sich diese Reaktionen zu schwerer Anaphylaxie, und sie traten im zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor IX Hemmkörpern auf (siehe auch Abschnitt 4.4).

Nephrotisches Syndrom wurde berichtet nach versuchter Herbeiführung einer Immuntoleranz bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen Reaktionen in der Anamnese.

Haemonine kann Spuren von Heparin unterhalb der Nachweisgrenze (0,1 I.E./ml) enthalten, die allergische Reaktionen und eine Abnahme der Anzahl der Blutzellen auslösen können, mit möglicher Auswirkung auf das Gerinnungssystem. Patienten mit Heparin-induzierten allergischen Reaktionen in der Anamnese sollten die Anwendung von Heparin-haltigen Arzneimitteln vermeiden.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln. Wenn solche Hemmkörper auftreten, zeigt sich dies als unzureichende klinische Antwort. In diesen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophiliezentrum aufzusuchen.

Es besteht ein potentielles Risiko thromboembolischer Episoden nach der Anwendung von Faktor-IX-Produkten, wobei das Risiko bei wenig aufgereinigten Produkten höher ist. Die Anwendung von wenig aufgereinigten Faktor-IX-Produkten wurde mit dem Auftreten von Myokardinfarkt, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, venöser Thrombose und Lungenembolie in Verbindung gebracht. Die Anwendung von hochgereinigten Faktor-IX-Produkten ist selten mit solchen Nebenwirkungen assoziiert.

Für Informationen über die Sicherheit im Hinblick auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Haemonine (Häufigkeiten pro behandeltem Patienten (n = 36):

Siehe unten stehende Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Faktor-IX-Inhibition

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie B. Erfahrungen mit zuvor unbehandelten Patienten (PUPs / previously untreated patients) liegen nicht vor. Während der klinischen Entwicklung wurde an 1.493 Behandlungstagen keine Faktor-IX-Hemmkörperbildung bei zuvor behandelten Patienten (PTPs / previously treated patients, n = 36) beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass die bei Kindern im Alter von 6 Jahren und älter auftretenden Nebenwirkungen hinsichtlich Häufigkeit, Art und Schweregrad den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen entsprechen (siehe auch Kapitel 4.2)

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 wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor IX
ATC Code: B02BD04.

Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 68.000 Dalton. Es ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor, der in der Leber gebildet wird. Faktor IX wird von dem Faktor XIa im intrinsischen Gerinnungssystem und von Faktor VII/Gewebefaktorkomplex im extrinsischen System aktiviert. Der aktivierte Faktor IX aktiviert in Kombination mit Faktor VIII Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel wird gebildet. Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund niedriger Faktor-IX-Spiegel und führt zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder als Ergebnis von akzidentellen oder chirurgischen Traumen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-IX-Spiegel im Plasma angehoben, wodurch eine zeitweilige Korrektur des Faktor-IX-Mangels und Korrektur der Blutungsneigung erreicht wird.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur unzureichende Daten vor, um die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren mit Haemonine empfehlen zu können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Pharmakokinetik-Studie mit 13 Patienten erzielte die folgenden Ergebnisse:

Unter Verwendung eines biphasischen Modells betrug die durchschnittliche initiale Halbwertszeit nach der Erstgabe $2,2 \pm 1,9$ h

und nach drei Monaten $3,1 \pm 2,9$ h. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit betrug nach der Erstgabe $28,5 \pm 12,1$ h und $30,1 \pm 14,7$ h nach 3 Monaten. Die inkrementelle Recovery von Haemonine belief sich nach der Erstgabe auf $69,8 \pm 21,6\%$ und nach drei Monaten auf $72,2 \pm 22,2\%$. Das entspricht einer inkrementellen Recovery von $0,015 \pm 0,005$ I.E./ml/I.E./kg KG nach der Erstgabe und von $0,016 \pm 0,005$ I.E./ml/I.E./kg KG nach drei Monaten. Weitere pharmakokinetische Parameter von Haemonine sind: Area under the curve (AUC): ca. 25 I.E. · h/ml; Mittlere Verweildauer (MRT): ca. 33 h; Clearance: ca. 200 ml/h.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Präparat enthält ausschließlich Proteine aus menschlichem Plasma, namentlich hochgereinigten Blutgerinnungsfaktor IX, der mit dem körpereigenen Faktor IX identisch ist. Präklinische Studien in einem Ames-Test zeigten kein mutagenes Potential des Präparats. Haemonine wurde auf abnormale Toxizität und thrombogenes Potential in verschiedenen Studien an Kaninchen getestet. Die Ergebnisse zeigten keine Anzeichen von toxikologischem und thrombogenem Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Arginin
Lysin
Natriumchlorid
Natriumcitrat

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Nur das beigefügte Injektionsset verwenden, da ein Therapieversagen aufgrund der Adsorption von Faktor IX an den Innenflächen einiger anderer Injektionssets auftreten kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Sofort nach Auflösen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Packungseinheit Haemonine 500 enthält:
1 Durchstichflasche mit Pulver, Glastyp I (Ph. Eur.), verschlossen mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen, Typ I (Ph. Eur.)
1 Durchstichflasche mit Lösungsmittel (5 ml), Glastyp I (Ph. Eur.), verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen, Typ I (Ph. Eur.)

Die Packung enthält zusätzlich:
1 Einmalspritze (5 ml), 1 Transfersystem mit integriertem Filter, 1 Flügelkanüle.

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	sehr häufig*	Überempfindlichkeit
Psychiartrische Erkrankungen	häufig	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Hyperästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig	Allergische Dermatitis, Urtikaria
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Rückenschmerzen
Gefäßerkrankungen	häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Dyspnoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Kältegefühl, Reaktion an der Injektionsstelle (einschl. Schmerzen und Ausschlag)
Untersuchungen	Nicht bekannt**	Faktor-IX-Inhibition

* Überempfindlichkeitsreaktionen können allergische oder nicht-allergische Reaktionen sein. Echte allergische Reaktionen sind selten.

** Aus Post-Marketing-Quellen

1 Packungseinheit Haemonine 1000 enthält:
 1 Durchstechflasche mit Pulver, Glastype I (Ph. Eur.), verschlossen mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen, Typ I (Ph. Eur.)
 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel (10 ml), Glastype I (Ph. Eur.), verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen, Typ I (Ph. Eur.)

Die Packung enthält zusätzlich:
 1 Einmalspritze (10 ml), 1 Transfersystem mit integriertem Filter, 1 Flügelkanüle.

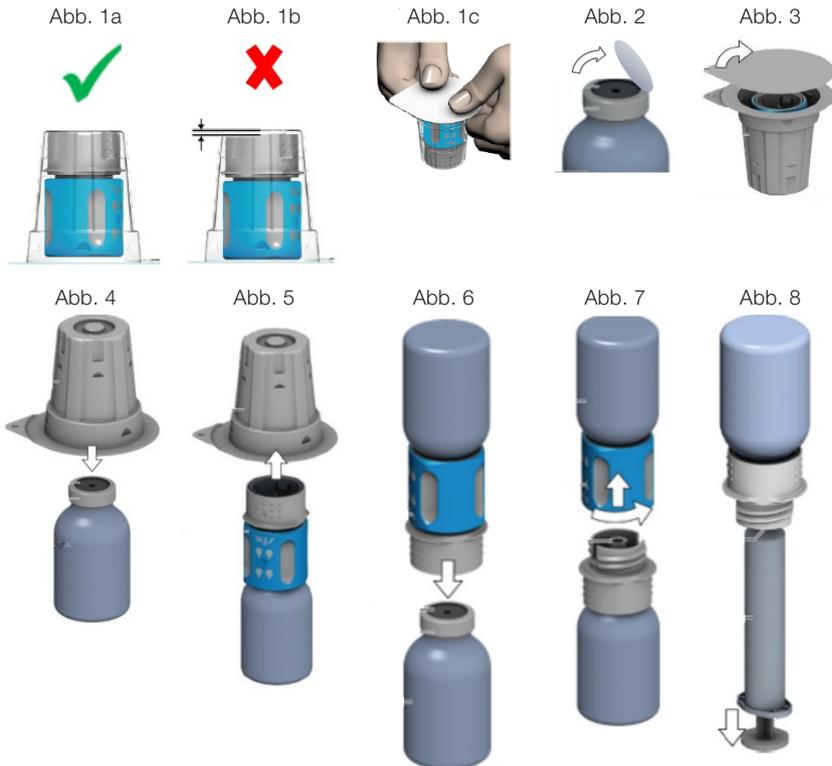
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei sämtlichen Arbeitsvorgängen ist auf aseptische Bedingungen zu achten!

Siehe nebenstehende Abbildungen

Lösen des Pulvers:

- Erwärmen Sie Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) und Pulver in den ungeöffneten Durchstechflaschen auf Zimmertemperatur. Wird zum Erwärmen ein Wasserbad benutzt, muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass das Wasser nicht mit den Kappen oder Stopfen der Durchstechflaschen in Berührung kommt. Andernfalls kann es zur Kontamination des Arzneimittels kommen.
- **Wichtiger Hinweis** für die korrekte Anwendung des Transfersystems: Stellen Sie vor dem Öffnen sicher, dass das Transfersystem mit dem weißen Unterteil direkt am Boden des Blisters aufsitzt (Abb. 1a: korrekt/ Abb. 1b: nicht korrekt). Bei falschem Sitz: das Transfersystem in den Blister drücken, bis das weiße Unterteil direkt am Boden aufsitzt (Abb. 1c).
- Entfernen Sie die Kappen von beiden Durchstechflaschen, um den mittleren Teil des Gummistopfens freizulegen (Abb. 2). Reinigen Sie die Gummistopfen der Durchstechflaschen für das Pulver und das Lösungsmittel mit einem Desinfektionsmittel.
- Entfernen Sie die Oberseite der Verpackung des Transfersystems (Abb. 3).
- Stellen Sie die Lösungsmittelflasche auf eine ebene Fläche. Setzen Sie den blauen Teil des Transfersystems im Blister gerade auf die aufrecht stehende Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel (Abb. 4). Das Transfersystem nicht drehen!
- Entfernen Sie den restlichen Teil des Blisters vom Transfersystem. Dabei den Blister nicht zusammendrücken! Jetzt erscheint der weiße Teil des Transfersystems (Abb. 5).
- Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Pulver auf eine ebene Fläche.
- Drehen Sie die Einheit aus dem Transfersystem und der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel auf den Kopf und stechen Sie den Adapter mit dem Dorn seines weißen Teils senkrecht in den Stopfen der aufrecht stehenden Durchstechflasche mit dem Pulver (Abb. 6). Durch das in der Durchstechflasche mit dem Pulver vorhandene Vakuum läuft das Wasser in diese Durchstechflasche.
- Vorsichtiges Schwenken des Präparats hilft beim Auflösen des Pulvers. Bitte nicht kräftig schütteln, jegliche Schaumbildung



ist zu vermeiden! Die Lösung ist klar oder leicht opaleszierend (milchig glänzend).

- Drehen Sie danach den blauen Teil des Transfersystems zusammen mit der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel gegen den Uhrzeigersinn ab (Abb. 7) und entsorgen Sie diese, ohne sie zu trennen. Der Luer-Lock-Anschluss ist jetzt sichtbar.

Die gebrauchsfertige Lösung muss unmittelbar nach der Auflösung verwendet werden. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb (wolkig) sind oder sichtbare Partikel enthalten.

Injektion:

- Nach Lösung des Pulvers (wie oben beschrieben) die beigefügte Spritze mit dem Luer-Lock-Anschluss auf den weißen Teil des Transfersystems schrauben, der noch in der Durchstechflasche mit dem gelösten Pulver steckt (Abb. 8). Anschließend lässt sich das gelöste Präparat problemlos in die Spritze aufziehen. Ein separater Filter ist nicht nötig, da das Transfersystem einen integrierten Filter besitzt.
- Die Durchstechflasche mit dem weißen Teil des Transfersystems vorsichtig von der Spritze abschrauben. Die Injektionslösung mit der beigefügten Flügelkanüle sofort langsam intravenös injizieren. Die Injektionsgeschwindigkeit darf 2–3 ml pro Minute nicht überschreiten.
- Nach Gebrauch der Flügelkanüle kann deren Nadel durch die Schutzkappe gesichert werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biotest Pharma GmbH
 Landsteinerstr. 5
 63303 Dreieich
 Deutschland
 Tel.: +49 6103 801-0
 Fax: +49 6103 801-150
 Email: mail@biotest.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Haemonine® 500: PEI.H.03626.02.1
 Haemonine® 1000: PEI.H.03626.03.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.12.2008 / 22.11.2013

10. STAND DER INFORMATION

04/2023

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Kanada, Österreich, Portugal, Slowakei, Tschechische Republik, Ungarn und USA

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt