BETAFACT 50 I.E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche von BETAFACT 50 I.E./ml enthält nominal 250 I.E., 500 I.E. oder 1.000 I.E. Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen.
Nach Rekonstitution mit 5, 10 oder 20 ml Wasser für Injektionszwecke enthält BETAFACT 50 I.E./ml etwa 50 I.E. Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen.
Die Potenz (I.E.) wird nach der einstufigen Koagulationsanalyse der Europäischen Pharmakopöe bestimmt.
Die spezifische Aktivität von BETAFACT beträgt etwa 110 I.E./mg Protein. Gewonnen aus dem Plasma menschlicher Spender.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium, Heparin. Siehe Abschnitt 4.4.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur unter Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Dosierung

Dosis und Dauer der Substitutionsbehandlung sind abhängig von der Schwere des Faktor-IX- Mangels sowie von Lokalisation und Ausmaß der Blutung und von dem klinischen Zustand des Patienten.
Die Anzahl der von Faktor IX verabreichten Einheiten wird in internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt, für die der aktuelle WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte gilt.
Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in internationalen Einheiten (bezogen auf einen Internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) ausgedrückt.
Eine internationale Einheit (I.E.) von Faktor-IX-Aktivität entspricht der Menge von Faktor IX in 1 ml normalem Humanplasma.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Dosierung von Faktor IX beruht auf der empirischen Feststellung, dass 1 internationale Einheit (I.E.) Faktor IX pro kg Körpergewicht die Plasmafaktor- IX-Aktivität um 1,08% der normalen Aktivität erhöht. Die erforderliche Dosis wird mithilfe der folgenden Formel ermittelt:
Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor-IX-Anstieg (%) (I.E./dl) x 0,93
Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung sollen sich im Einzelfall immer an der klinischen Wirksamkeit orientieren.
Im Fall des Auftretens folgender hämorrhagischer Ereignisse sollte die Faktor-IX-Aktivität in dem entsprechenden Zeitraum nicht unter das angegebene Niveau der Plasmaaktivität sinken. Die nachfolgende Tabelle kann als Richtschnur zur Festlegung der Dosis bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen dienen:

Blutungsgrad/ Art der chirurgischen Intervention	***Erforderlicher Faktor-IX-Spiegel (%) (I.E./dl)***	***Häufigkeit der Dosen (Stunden)/ Dauer der Therapie (Tage)***
Blutung		
Beginnende Hämarthrose, Muskelblutung oder orale Blutung	20 – 40	Alle 24 h wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die durch Schmerzen angezeigte Blutung gestoppt ist oder eine Heilung erreicht ist.
Größere Hämarthrose, Muskelblutung oder Hämatom	30 – 60	Die Infusion über 3-4 Tage oder länger alle 24 Stunden wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Bewegungseinschränkung verschwunden sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 - 100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr gebannt ist.
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30 - 60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis eine Heilung erreicht ist.
Großer Eingriff	80 - 100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis

	(vor und nach der Operation)	eine angemessene Wundheilung erzielt ist, dann die Therapie für mindestens 7 Tage weiterführen, um eine Faktor-IX-Aktivität von 30% bis 60% (IE/dl) aufrechtzuerhalten.

Unter gewissen Umständen können größere Mengen erforderlich sein, als berechnet wurden. Das gilt insbesondere für die Initialdosis.

Prophylaxe

Als Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. Faktor IX pro Kilogramm Körpergewicht in Abständen von 3 bis 4 Tagen.

In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungszeiträume oder höhere Dosen erforderlich sein.

Es ist ratsam, während der Behandlung eine angemessene Bestimmung der Faktor-IX-Spiegel vorzunehmen, um eine Richtschnur für die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit wiederholter Infusionen zu haben. Besonders bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mithilfe einer Koagulationsanalyse (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) zwingend. Das Ansprechen auf den Faktor IX kann bei den Patienten individuell unterschiedlich sein, wobei unterschiedliche Halbwertszeiten und Erholungsniveaus auftreten können.

Zuvor unbehandelte Patienten

Zurzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 4.8 beschrieben, aber zu einer Dosierung können keine Empfehlungen abgegeben werden.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien wurden 11 Kinder unter 6 Jahren mit BETAFACT behandelt. Die den Kindern verabreichte Dosis entspricht im Allgemeinen der Dosis für Erwachsene (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Patienten müssen auf die Bildung von Faktor-IX-Hemmkörpern überwacht werden. Wenn die erwarteten Faktor-IX-Aktivitätsspiegel im Plasma nicht erreicht werden oder wenn die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht werden kann, ist ein Assay zur Bestimmung von Faktor- IX-Hemmkörpern durchzuführen. Ist der Hemmkörper in einer Konzentration von weniger als 10 Bethesda-Einheiten (BE) pro ml vorhanden, kann er durch die Verabreichung von zusätzlichem Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen neutralisiert werden. Bei Patienten mit Hemmkörpertitern über 10 BE oder mit einer anamnestisch belegten hohen Ansprechbarkeit muss die Anwendung von (aktiviertem) Prothrombinkomplexkonzentrat oder aktiviertem Faktor VII (F VIIa) in Betracht gezogen werden. Diese Behandlungen müssen von Ärzten mit Erfahrung in der Betreuung von Hämophilie-Patienten durchgeführt werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Für die Verabreichung von Faktor IX wird eine Fließgeschwindigkeit von höchstens 4 ml/Minute empfohlen.

Hinweise zur Rekonstitution des Präparats vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, insbesondere gegen Heparin oder Heparinderivate, unter anderem niedermolekulares Heparin (LMWH).

Anamnese einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT), Schweregrad II.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen allergischer Art mit BETAFACT sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von anderen Humanproteinen außer Faktor IX. Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollte den Patienten geraten werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten müssen über die Frühsymptome von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Keuchatmung, Hypotonie und Anaphylaxie, aufgeklärt werden.

Im Fall eines Schocks sollte die Standard-Schockbehandlung angewendet werden.

Hemmkörper

Nach mehrmaliger Behandlung mit Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen enthaltenden Produkten müssen die Patienten mithilfe geeigneter biologischer Tests auf die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) überwacht werden, die in Bethesda-Einheiten (BE) zu quantifizieren sind.

In der Fachliteratur finden sich Berichte über eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Faktor- IX-Hemmkörpern und allergischen Reaktionen. Deshalb müssen alle Patienten, die allergische Reaktionen zeigen, auf das Vorliegen von Faktor-IX-Hemmkörpern untersucht werden. Es ist ferner zu beachten, dass bei Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern bei anschließender Exposition gegenüber Faktor IX mit einem erhöhten Anaphylaxie-Risiko zu rechnen ist.

Aufgrund des Risikos für das Auftreten allergischer Reaktionen bei Produkten mit Faktor-IX- Konzentraten muss die Initialbehandlung mit Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen nach dem Ermessen des behandelnden Arztes unter der Aufsicht von medizinischem Personal erfolgen, sodass bei Auftreten allergi-

scher Reaktionen eine ausreichende medizinische Versorgung gewährleistet werden kann.

Thromboembolie

Wegen des potenziellen Risikos für thrombotische Komplikationen soll eine klinische Überwachung auf Frühsymptome einer Koagulopathie mit Thrombosetendenz und einer Verbrauchskoagulopathie mit den entsprechenden biologischen Tests eingeleitet werden, wenn dieses Produkt Patienten mit Lebererkrankungen oder Patienten nach Operationen, Neugeborenen oder Patienten mit einem Risiko für thrombotische Störungen oder disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) verabreicht wird. In jedem dieser Fälle muss der Nutzen der Behandlung mit BETAFACT gegen das Risiko für das Auftreten dieser Komplikationen abgewogen werden.

Virussicherheit

Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen aufgrund der Anwendung von medizinischen Präparaten, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen wurden, umfassen die Auswahl der Spender, Screening individueller Spenden und Plasmapools für spezifische Infektionsmarker und die Aufnahme wirkungsvoller Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dennoch kann die Möglichkeit einer Übertragung infektiöser Agenzien nicht völlig ausgeschlossen werden, wenn medizinische Präparate verabreicht werden, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden. Dies gilt auch für unbekannte oder entstehende Viren und andere Pathogene.

Die eingesetzten Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren, wie z. B. das HI-Virus (Human Immunodeficiency Virus), das Hepatitis-B-Virus und das Hepatitis-C-Virus. Die eingesetzten Maßnahmen sind jedoch gegen nicht-umhüllte Viren, wie z. B. das Hepatitis-A-Virus und das Parvovirus B19, möglicherweise von begrenzter Wirksamkeit. Infektionen mit dem Parvovirus B19 können für Schwangere (Infektion des Fetus) und für Menschen mit Immunschwäche oder gesteigerter Erythrozytopoese (z. B. hämolytische Anämie) gefährlich sein. Adäquate Impfungen (Hepatitis A und B) sollten bei Patienten erwogen werden, die regelmäßig/wiederholt Faktor-IX-Produkte aus Humanplasma erhalten.

Bei jeder Verabreichung von BETAFACT an einen Patienten wird nachdrücklich empfohlen, den Namen und die Chargenbezeichnung des Präparats zu registrieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des medizinischen Präparats zu erhalten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

BETAFACT enthält Natrium. Dieses Arzneimittel enthält ca. 2,6 mg Natrium pro ml des Produkts (13 mg oder 0,56 mmol pro Durchstechflasche BETAFACT 250 I.E./5 ml, 26 mg oder 1,13 mmol pro Durchstechflasche BETAFACT 500 I.E./10 ml, 52 mg oder 2,26 mmol pro Durchstechflasche BETAFACT 1.000 I.E./ 20 ml). Dies ist bei Patienten zu berücksichtigen, die sich streng kochsalzarm ernähren.

Dieses Arzneimittel enthält Heparin und kann allergische Reaktionen auslösen sowie immunoallergische Thrombozytopenien (HIT), Schweregrad II, und Blutgerinnungsstörungen verursachen.

Kinder und Jugendliche

Klinische Resultate von bisher unbehandelten Patienten und Kindern unter 6 Jahren sind beschränkt, stimmen jedoch mit jenen älterer Patienten überein. Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Über Wechselwirkungen von Produkten mit dem Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen und anderen Arzneimitteln wurde nicht berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Faktor IX wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie B bei Frauen liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und der Stillzeit vor. Faktor IX sollte während der Schwangerschaft und der Stillzeit daher nur angewendet werden, wenn eine eindeutige Indikation besteht.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils (klassenspezifische Wirkung):

Die in der Zusammenfassung des Sicherheitsprofils spezifizierten Wirkungen wurden währen der Verabreichung von Faktor-IX-Produkten beschrieben.

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (wie z. B. Quincke-Ödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Rötungen, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Ausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, nervöse Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Keuchatmung) wurden selten beobachtet und können sich in einigen Fällen zu schwerer Anaphylaxie entwickeln (einschließlich Schock). In manchen Fällen entwickelte sich aus diesen Reaktionen eine schwere Anaphylaxie, und sie traten in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Bildung von Faktor-IX-Hemmkörpern auf (siehe auch 4.4). Es liegen Berichte über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Induktion einer Immuntoleranz bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX Hemmkörpern und allergischen Reaktionen in der Anamnese vor.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper gegen den Faktor IX (Hemmkörper) bil-

den. Das Auftreten solcher Faktor-IX-Hemmkörper manifestiert sich in einem unzureichenden klinischen Ansprechen. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Behandlungszentrum für Hämophilie-Kranke aufzusuchen.
Nach der Verabreichung von Faktor-IX-Produkten besteht ein potenzielles Risiko für thromboembolische Episoden, wobei das Risiko bei Produkten von geringerem Reinheitsgrad höher ist. Die Anwendung von Faktor-IX-Produkten mit niedrigem Reinheitsgrad war mit dem Auftreten von Myokardinfarkt, disseminierter intravasaler Gerinnung, Venenthrombose und Lungenembolie vergesellschaftet.
Bei hochreinem Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen, wie beispielsweise BETAFACT, sind solche Nebenwirkungen jedoch sehr selten.
Für Informationen über die Virussicherheit, siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Während klinischer Studien mit BETAFACT 50 I.E./ml und BETAFACT 100 I.E./ml wurden bei 8/109 (7,3%) Patienten, die insgesamt 8.054 Behandlungstage erhielten, 17 Nebenwirkungen festgestellt.
Die wichtigsten Reaktionen sind in der nachstehenden Liste nach der MedDRA-Klassifikation (Systemorganklasse und bevorzugte Bezeichnung) angeführt. Die meisten betreffen „Erkrankungen des Immunsystems“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und wurden selten beobachtet.
Die Frequenz des Auftretens von Nebenwirkungen wurde pro Expositionstag nach der folgenden Konvention eingeschätzt: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 to <1/1.000); sehr selten (<1/10,000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse nach MedDRA	***Nebenwirkung***	***Frequenz eingeschätzt pro Expositionstag***
Erkrankungen des Immunsystems	Allergisches Ödem	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Selten
Allgemeine Erkrankungen und	Malaise	Selten
Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmer	Selten
	Reaktion an der Einstichstelle	Selten
	Reaktion in Verbindung mit der	Selten
	Injektion	

Zuvor unbehandelte Patienten

In einer klinischen Studie wurden 11 zuvor unbehandelte Patienten mit BETAFACT behandelt. Die Gesamtexposition gegenüber BETAFACT betrug 662 Expositionstage. Hemmkörper wurden nicht gemeldet.
In allen klinischen Studien hat keiner der 14 Patienten (einschließlich 6 zuvor unbehandelter Patienten) mit schwerer Hämophilie B (FIX <1%) und ausschließlich mit BETAFACT behandelt einen Faktor-IX-Hemmkörper entwickelt. Die mittlere Anzahl von Expositionstagen beim letzten Besuch betrug 63 Tage (Bereich 5-205) mit einem Mindest-Follow-up von 8 Monaten.
Während mehr als 15 Jahren nach der Zulassung von BETAFACT wurden zwei Fälle von aktivitätsneutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) bei einem zuvor unbehandelten Patienten und bei einem zuvor behandelten Patienten gemeldet.

Kinder und Jugendliche

Von den 109 Patienten in der Sicherheitsanalyse waren 44 bei der ersten Injektion jünger als 12 Jahre, 24 davon jünger als 6 Jahre.
Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern unterscheiden sich nicht von jenen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

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 über das „nationale Meldesystem“ anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antihämorrhagika:

Blutgerinnungsfaktor IX, ATC-Code: B02BD04
Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einer Molekülmasse von etwa 68.000 Dalton. Der Blutgerin-

nungsfaktor ist Vitamin-K-abhängig und wird in der Leber gebildet. Faktor IX wird durch Faktor XIa auf dem endogenen Blutgerinnungsweg und vom Faktor VII/Gewebefaktorkomplex auf dem exogenen Weg aktiviert. Der aktivierte Faktor IX aktiviert in Verbindung mit dem aktivierten Faktor VIII den Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um, welches dann Fibrinogen zu Fibrin umwandelt, und ein Blutgerinnsel bildet sich. Hämophilie B ist eine geschlechtsbezogene erbliche Blutgerinnungsstörung, die auf verringerte Spiegel von Faktor IX zurückzuführen ist und zu massiven Blutungen in Gelenken, Muskeln oder Organen führen kann, die entweder spontan auftreten oder als Folge von Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor-IX-Spiegel im Plasma erhöht und somit ist eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und der Blutungstendenz möglich.

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie wurden 13 Kinder unter 6 Jahren (von denen 10 zuvor unbehandelte Patienten waren) mit BETAFACT behandelt. Die mittlere Dosis pro Expositionstag zur Behandlung kleinerer Blutungen oder zur Prophylaxe betrug zwischen 37 und 39 I.E./kg Körpergewicht. In einer Studie nach der Marktzulassung erhielten 11 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren BETAFACT in einer ähnlichen Dosis wie 4 Jugendliche im Alter zwischen 12 und 18 Jahren und 27 Erwachsene im Alter zwischen 18 und 65 Jahren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine pharmakokinetische Studie mit BETAFACT wurde an 11 Hämophilie-B-Patienten über 12 Jahre durchgeführt. Jeder Patient erhielt eine intravenöse Bolusdosis von BETAFACT mit 60 I.E. von FIX:C/kg Körpergewicht. Die Analyse der Plasmaproben wurde in einem Zentrallabor anhand einer einstufigen Koagulationsanalyse durchgeführt.

Die pharmakokinetischen Parameter sind nachstehend zusammengefasst:

- Der Plasmapeak von Faktor IX tritt normalerweise 15 bis 30 Minuten nach der Injektion auf.
- Die mittlere inkrementelle Recovery beträgt 1,08 ± 0,21 I.E./dl pro I.E./kg Körpergewicht.
- Die Fläche unter der Kurve (AUC) $0 \rightarrow \infty$ entspricht 1.888 ± 387 I.E.h/dl.
- Die mittlere Verweilzeit (mean residence time) beträgt 44,2 ± 4,9 h.
- Die terminale Halbwertszeit beträgt 33 ± 4 Stunden.
- Die Clearance beträgt 3,3 ± 0,5 ml/h/kg.

Kinder und Jugendliche

Es gibt beschränkte Angaben zum pharmakokinetischen Profil bei Kindern und Jugendlichen. Die von 8 Kindern zwischen 6 und 11 Jahren bestimmte inkrementelle Recovery ist ähnlich wie bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die mittlere inkrementelle Recovery von 8 Kindern unter 6 Jahren ist eher niedriger als in anderen Altersgruppen (0,72 ± 0,17 I.E./dl pro I.E./kg Körpergewicht). Aufgrund der beschränkten Erfahrung wird eine engmaschige Überwachung der Faktor-IX-Spiegel empfohlen, um die Dosis und die Häufigkeit wiederholter Infusionen zu bestimmten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der in diesem Präparat enthaltene Faktor IX ist ein natürlich vorkommender Bestandteil des Humanplasmas und verhält sich wie der endogene Faktor IX.

Es wurden keine Fortpflanzungsstudien in Tieren durchgeführt.

Die verfügbaren präklinischen Daten (Ames-Test) deuten nicht auf mutagene Wirkungen von Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen hin. Studien zur lokalen Verträglichkeit an Kaninchen haben gezeigt, dass Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen bei intravenöser Verabreichung gut vertragen wird und selbst bei versehentlicher perivenöser oder intraarterieller Verabreichung verträglich ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Natriumchlorid, Heparin-Natrium, Lysinhydrochlorid, Arginin, Natriumcitrat.

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen nur Injektions-/Infusionssets aus Polypropylen verwendet werden, da es bei manchen Injektions-/Infusionsbestecken an der Innenfläche zur Adsorption des Blutgerinnungsfaktors IX vom Menschen und damit zum Fehlschlagen der Behandlung kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Zubereitete Lösung: Das medizinische Produkt muss sofort verbraucht werden. Es wurde jedoch eine physiko-chemische Stabilität bis zu 3 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (+2 °C bis +8 °C). Nicht einfrieren.

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

Für den ambulanten Einsatz darf dieses Produkt vor dem Öffnen maximal 6 Monate lang außerhalb des Kühlschranks und bei einer Temperatur von maximal 25 °C aufbewahrt werden.
Das Datum, an dem das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen wird, und das neue Verfalldatum müssen auf dem Umkarton notiert werden. Dieses neue Verfalldatum darf niemals über das ursprüngliche Verfalldatum auf dem Umkarton hinausreichen. Wenn das Arzneimittel vor dem neuen Verfalldatum nicht verbraucht wurde, muss es entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas, Typ I, und 5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche aus Glas, Typ II, mit einem Transfersystem und einer Filternadel.
Packungsgröße: 1 Stück.
Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas, Typ I, und 10 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche aus Glas, Typ II, mit einem Transfersystem und einer Filternadel.
Packungsgröße: 1 Stück.
Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas, Typ I, und 20 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche aus Glas, Typ II, mit einem Transfersystem und einer Filternadel.
Packungsgröße: 1 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung:
Die Richtlinien für aseptisches Vorgehen beachten.

- Die beiden Durchstechflaschen (Pulver und Lösungsmittel) gegebenenfalls auf Raumtemperatur erwärmen lassen.
- Schutzkappe von der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) und von der Durchstechflasche mit dem Pulver abnehmen.
- Die Oberfläche jedes Stopfens desinfizieren.
- Die durchsichtige Schutzhülle vom Transfersystem entfernen und die hierdurch freigelegte Nadel mit einer Drehbewegung durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel stechen.
- Zweite Schutzhülle vom anderen Ende des Transfersystems abziehen.
- Indem beide Durchstechflaschen waagerecht gehalten werden (der Dorn mit Entlüftung weist nach oben), wird das freie Ende der Nadel rasch in die Mitte des Stopfens der Pulver enthaltenden Durchstechflasche gestochen. Sicherstellen, dass die Nadel immer in das Lösungsmittel eingetaucht ist, um ein vorzeitiges Entweichen des Vakuums zu verhindern.
- Das System sofort in die senkrechte Position bringen, wobei sich die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel direkt über der Durchstechflasche mit dem Pulver befindet, um eine Übertragung des Lösungsmittels in das Pulver zu ermöglichen.
- Während der Übertragung den Lösungsmittelstrahl direkt über die gesamte Oberfläche des Pulvers lenken. Sicherstellen, dass das Lösungsmittel vollständig übertragen wurde.
- Nach Abschluss des Übertragungsvorgangs entweicht das Vakuum automatisch (sterile Luft).
- Die leere Durchstechflasche (Lösungsmittel) zusammen mit dem Transfersystem entfernen.
- Einige Minuten mit kreisenden Bewegungen vorsichtig schwenken, um die Bildung von Schaum zu vermeiden, bis sich das Pulver vollständig gelöst hat.
- Das Pulver löst sich normalerweise auf diese Weise rasch auf und sollte sich innerhalb von 5 Minuten vollständig gelöst haben.
- Die zubereitete Lösung mithilfe der im Lieferumfang enthaltenen Filternadel in eine sterile Spritze aufziehen.
- Nadel von der Spritze entfernen.

Das rekonstituierte Arzneimittel muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend sein. Lösungen, die trüb sind oder einen Bodensatz aufweisen, dürfen nicht mehr verwendet werden.
Verabreichung:
Nach der Zubereitung muss die Lösung sofort intravenös als Einzeldosis verabreicht werden. Eine intravenöse oder epikraniale Nadel an der Spritze anbringen, Luft aus der Spritze herausdrücken, die Hautstelle desinfizieren und die Lösung in eine Vene injizieren.
Die Lösung sofort nach der Zubereitung langsam intravenös als Einzeldosis injizieren und eine Fließgeschwindigkeit von 4 ml/Minute nicht überschreiten.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies
3 avenue des Tropiques

BP 305
91958 Courtaboeuf Cedex
Frankreich

8. Zulassungsnummer

2–00256

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Dezember 1994 / Dezember 2009

10. Stand der Information

Oktober 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.