

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

AlphaNine® ist eine lyophilisierte Trocken-
substanz zur Herstellung einer Injektionslö-
sung, die 500 I.E. oder 1000 I.E. Blutgerin-
nungsfaktor IX vom Menschen pro Durch-
stechflasche enthält.

Nach Auflösung im beigepackten 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 mit-
tels des Ein-Stufen-Gerinnungstests gemäß
Europäischem Arzneibuch durchgeführt.
Die spezifische Aktivität von AlphaNine® be-
trägt mindestens 180 I.E. Blutgerinnungs-
faktor 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.

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.

Dosierung

Dosierung und Dauer der Substitutionsthe-
rapie sind von der Schwere des Faktor-IX-
Mangels, vom Ort und Ausmaß der Blutung
sowie vom klinischen Zustand des Patienten
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 Fak-
tor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als
Prozentsatz (relativ zu normalem menschi-
chen Plasma) oder in Internationalen Ein-
heiten (relativ zum Internationalen Standard
für Faktor IX in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor IX
entspricht der Faktor-IX-Aktivität in einem
Milliliter normalem menschlichen Plasma.
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 Dosierung wird mit folgender
Formel ermittelt:

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

Die zu verabreichende Dosis und die Häu-
figkeit der Anwendung sollten sich stets an
der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall ori-
entieren. Faktor-IX-Produkte müssen selten
öfter als einmal täglich verabreicht werden.

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

Während des Behandlungsverlaufs wird zur
Steuerung der zu verabreichenden Dosis
und der Häufigkeit der Injektionen eine
regelmäßige Bestimmung der Faktor-IX-
Plasmaspiegel empfohlen. Besonders bei
größeren chirurgischen Eingriffen ist eine
genaue Überwachung der Substitutions-
therapie durch Bestimmung des Blutgerin-
nungsstatus (Faktor-IX-Aktivität) unerläs-
lich. Einzelne Patienten können sich in ihrer
Reaktion auf Faktor IX unterscheiden, ver-
schiedene *in vivo* Recovery erreichen und
unterschiedliche Halbwertszeiten aufweisen.

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, beson-
ders bei jüngeren Patienten, können kürze-
re Dosierungsintervalle oder höhere Dosen
erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nicht genügend Daten aus klini-
schen Studien über die Behandlung von
Kindern unter 6 Jahren vor.

Die Patienten sollten regelmäßig auf die
Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor IX
überwacht werden. Falls die erwarteten
Faktor-IX-Aktivitäten nicht erreicht werden
oder die Blutung mit einer angemessenen
Dosis nicht beherrscht wird, muss ein
Hemmkörpertest durchgeführt werden.

Bei Patienten mit hohen Hemmkörpertitern
ist die Faktor-IX-Therapie möglicherweise
nicht wirksam und es müssen andere the-
rapeutische Maßnahmen erwogen werden.
Die Behandlung dieser Patienten sollte nur
von Ärzten, die über Erfahrung in der The-
rapie von Patienten mit Hämophilie verfü-
gen, durchgeführt werden.
Siehe auch Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Das Auflösen der Zubereitung erfolgt wie in
Abschnitt 6.6. beschrieben.

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

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**

Wie bei jedem intravenös zu verabreichen-
den proteinhaltigen Produkt sind allergische
Überempfindlichkeitsreaktionen möglich.
Das Produkt enthält neben Faktor IX Spu-
ren anderer humaner Proteine.

Die Patienten sollten über frühe Zeichen von
Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Aus-
schlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl

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

in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie informiert werden. Wenn diese Symptome auftreten, sollen die Patienten die Behandlung sofort abbrechen und ihren Arzt kontaktieren.

Beim Auftreten von Schocksymptomen, sind die aktuellen medizinischen Empfehlungen für Schocktherapie zu befolgen.

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 oder 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.

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.

Da die Anwendung von Faktor-IX-Konzentraten historisch mit der Entstehung thromboembolischer Komplikationen in Zusammenhang gebracht wird (höheres Risiko bei so genannten „low purity“ Faktor-IX-Konzentraten, Prothrombin-Komplex-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 thromboembolischer Komplikationen sollte die Gabe humaner Plasma Faktor-IX-Konzentrate bei Patienten mit Leberschäden, bei frisch operierten Patienten, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit Risiko für thromboembolische 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.

AlphaNine® enthält 1,3 bis 3 mmol Natrium pro 10 ml Lösung. Dies muss bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: $\geq 1/10$
- Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/100$
- Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
- Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
- Sehr selten: $< 1/10.000$, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen (ADR), die in Studien mit AlphaNine® berichtet wurden, sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA in der folgenden Tabelle zusammengefasst und zugeordnet:

Siehe Tabelle

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

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 nur bei wenigen Patienten beobachtet. 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.

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit ADR
Gefäßerkrankungen	Schwindel, Hypotonie, Ohnmacht	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Zittern	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Gelegentlich
	Bauchschmerzen	Selten

Selten werden Heparin-Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100.000/ μ l 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 bis vier Tage

erfolgen. Darüber hinaus wird eine Kontrolle der Thrombozytenzahl am Ende der Heparin-gabe empfohlen.

Informationen zur Sicherheit hinsichtlich übertragbarer Krankheiten: siehe 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-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: Antihämorrhagika: 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.

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-Status-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

AlphaNine® darf 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.

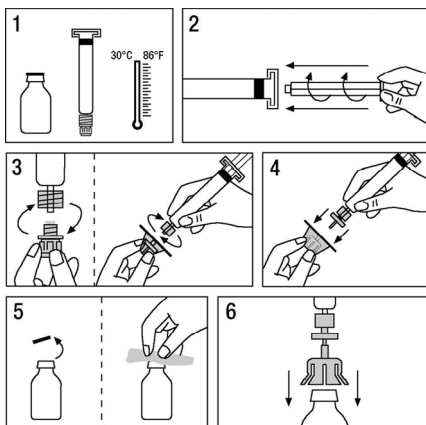
Bei der Rekonstitution und Verabreichung aseptische Techniken anwenden.

Nicht verwendete Lösung darf nicht zur späteren Anwendung aufbewahrt werden bzw. darf nicht im Kühlschrank gelagert werden.

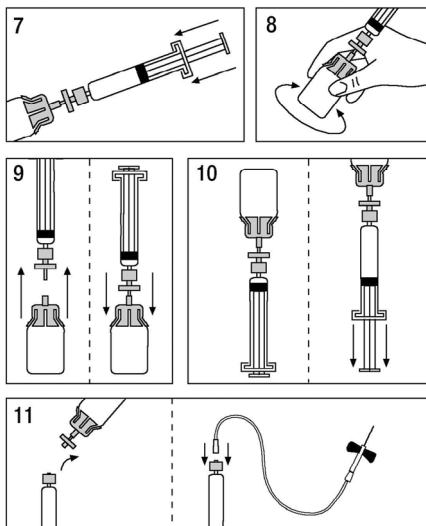
Herstellung der Injektionslösung:

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 Spritzen Spitze 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 beigepackten 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.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Keine Lösungen verwenden, die trüb sind oder einen Bodensatz aufweisen. Das rekonstituierte Produkt sollte visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG UND HERSTELLER

Zulassungsinhaber:
Grifols Deutschland GmbH
Lyoner Straße 15
60528 Frankfurt
Tel.: 069/660 593 100
Fax: 069/660 593 110

Hersteller, der das Fertigarzneimittel für das Inverkehrbringen freigegeben hat:
Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès
E-08150 Barcelona

Produkthersteller:
Grifols Biologicals Inc.
5555 Valley Boulevard
Los Angeles, CA 90032-3548

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

08/2014

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt