

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung
einer Injektionslösung
Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Optivate® setzt sich zusammen aus Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung und enthält pro Durchstechflasche nominal 250 I.E., 500 I.E. und 1000 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII.

Optivate® enthält nach Rekonstitution mit 2,5 ml (250 I.E.), 5 ml (500 I.E.) oder 10 ml (1000 I.E.) sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke ca. 100 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII.

Die Faktor VIII Aktivität (I.E.) wird mittels chromogenem Test gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt. Die spezifische Aktivität von Optivate® beträgt ca. 43 I.E./mg Protein.

Optivate® enthält außerdem humanen Von-Willebrand-Faktor (VWF durch Ristocetin-Cofaktor-Aktivität) in einer Konzentration von etwa 430 I.E., 860 I.E. oder 1720 I.E. pro Durchstechflasche für die unterschiedlichen Präsentationen 250 I.E., 500 I.E. bzw. 1000 I.E..

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Die Produktflasche enthält ein weißes oder hellgelbes Pulver.

Die Lösungsmittelflasche enthält eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die Dosierung und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des FVIII-Mangels, nach dem Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten.

Bedarfsbehandlung

Die Menge des zu verabreichenden Faktor VIII wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die vom aktuellen WHO-Standard für Faktor-VIII-Produkte abgeleitet sind. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf das normale menschliche Plasma) oder in I.E. (bezogen auf den Internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine I.E. Faktor VIII-Aktivität entspricht dem Faktor-VIII-Gehalt von 1 ml normalem menschlichen Plasma. Die Berechnung der

erforderlichen Dosis an Faktor VIII basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um ca. 2,2 % – 2,7 % der normalen Aktivität erhöht (2,2 – 2,7 I.E./dl). Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) × 0,4

Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollte sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Bei den folgenden Blutungsereignissen soll die Faktor-VIII-Aktivität während des entsprechenden Zeitraums nicht unter die angegebenen Plasmaspiegel (in % des Normalwerts oder in I.E./dl) sinken. Die folgende Tabelle dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

Siehe Tabelle 1

Während der Behandlung sollte der Faktor-VIII-Spiegel angemessen oft bestimmt werden, um die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit wiederholter Infusionen zu steuern. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung der Substitutionstherapie (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich. Einzelne Patienten können in ihrem Ansprechen auf Faktor VIII variieren, wobei unterschiedliche Werte der *in vivo*-Recovery erreicht und unterschiedliche Halbwertszeiten gemessen werden.

Prophylaxe

Bei der Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E.

FVIII/kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 6 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt 17 bis 30 I.E./kg. Diese Dosis kann bis zu 3-mal pro Woche gegeben werden, um Blutungen zu verhindern. In den klinischen Studien betrug die mediane Dosierung bei Kindern ≤ 6 Jahren 24,7 I.E./kg für die Routineprophylaxe und 27,6 I.E./kg, um Blutungen zu behandeln.

Kinder über 6 Jahre

Es liegen nur sehr begrenzte Daten über die Verwendung von Optivate® bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren vor.

Patienten sollten regelmäßig bezüglich einer Entwicklung von Inhibitoren gegen Faktor VIII überwacht werden. Wenn der erwartete Spiegel der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma nicht erreicht wird oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Test zum Nachweis von Faktor-VIII-Inhibitoren durchgeführt werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Behandlung möglicherweise unwirksam sein und es sollten andere Behandlungsmöglichkeiten erwogen werden. Die Behandlung solcher Patienten soll von in der Behandlung von Hämophilie-Patienten erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Siehe auch Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Das Produkt ist wie in Abschnitt 6.6 beschrieben zu lösen. Optivate soll langsam

Tabelle 1

Schweregrad der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/ Behandlungsdauer (Tage)
Blutung		
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen in der Mundhöhle	20–40	Wiederholung der Infusion alle 12 bis 24 Stunden. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung, angezeigt durch Schmerz, gestillt oder bis die Wundheilung abgeschlossen ist.
Ausgedehntere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30–60	Wiederholung der Infusion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger, bis zur Beseitigung des Schmerzzustandes und der akuten Bewegungseinschränkung.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Wiederholung der Infusion alle 8 bis 24 Stunden, bis zur Aufhebung des lebensbedrohlichen Zustandes.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion	30–60	Alle 24 Stunden für mindestens 1 Tag, bis zum Abschluss der Wundheilung.
<i>Größere Eingriffe</i>	80–100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 8 bis 24 Stunden bis zum adäquaten Abschluss der Wundheilung, dann die Behandlung für mindestens weitere 7 Tage fortsetzen, um eine Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten.

intravenös verabreicht werden. Die Injektions- oder Infusionsgeschwindigkeit sollte nicht mehr als 3 ml/min betragen (beachten Sie, dass eine höhere Injektions- oder Infusionsgeschwindigkeit zu Nebenwirkungen führen kann).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei jedem intravenös zu verabreichenden Proteinpräparat sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Das Produkt enthält neben Faktor VIII Spuren anderer humaner Proteine. Die Patienten sollten über die möglichen frühen Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Atemnot, Hypotonie und Anaphylaxie. Bei Auftreten dieser Symptome sollten die Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Produktes sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen.

Bei einem Schock sollten die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.

Standardmaßnahmen zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die sorgfältige Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neu aufgetretene Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren, wie das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C-Virus (HCV), und für das nicht umhüllte Hepatitis-A-Virus. Für andere, nicht-umhüllte Viren wie Parvovirus B19 können die getroffenen Maßnahmen von eingeschränktem Wert sein. Parvovirus-B19-Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fötale Infektion) und Personen mit Immunmangelkrankheiten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) haben.

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

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind gewöhnlich IgG Immunglobuline, die sich gegen die Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität richten. Sie werden mittels modifizier-

tem Test in Bethesda-Einheiten (BE) pro ml Plasma quantifiziert. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit der Exposition gegenüber dem Blutgerinnungsfaktor VIII, wobei das Risiko in den ersten 20 Expositionstagen am höchsten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren noch nach den ersten 100 Expositionstagen entwickeln.

Fälle von rezidivierendem Inhibitor (niedriger Inhibitortiter) wurden beim Wechsel von einem FVIII-Produkt zu einem anderen bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen beobachtet, die bereits früher Inhibitoren entwickelt hatten. Daher müssen Patienten nach einem Wechsel des Arzneimittels sorgfältig auf ein Vorliegen von Inhibitoren überwacht werden.

Patienten, die mit humanem Gerinnungsfaktor VIII behandelt werden, sollten durch geeignete klinische Beobachtung und Labortests sorgfältig bezüglich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Siehe auch Abschnitt 4.8. Nebenwirkungen.

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von Optivate® an einen Patienten mit Namen und Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um später die Verbindung zwischen Patient und Produktcharge herstellen zu können.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Arzneimitteln mit humanem Blutgerinnungsfaktor VIII mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien an Tieren wurden mit Faktor VIII nicht durchgeführt. Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Daher darf Faktor VIII in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

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

Es sind keine Beeinträchtigungen der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (die auch Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hitzewallungen, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Juckreiz, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen und Stenoseatmung einschließen können) können sich in Einzelfällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

Selten wurde Fieber beobachtet.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen wurden von 96 Patienten in klinischen Studien berichtet. Bei etwa 10 % der Patienten ist zu erwarten, dass bei der Langzeitbehandlung unerwünschte Reaktionen auftreten. Die Häufigkeiten wurden nach den folgenden Kriterien angegeben: 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 ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2

Aus Erfahrungen nach der Markteinführung wurden die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet: Niesen, Husten, Hustenreiz, Bauchschmerzen und Unwohlsein.

Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII entwickeln. Dieser Zustand manifestiert sich als unzureichendes klinisches Ansprechen. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophiliezentrum aufzusuchen. Ein zuvor unbehandelter Patient (PUP) wurde im Rahmen der klinischen Entwicklung behandelt. Weder er noch die 95 vorbehandelten Patienten (PTPs) haben in den klinischen Studien Inhibitoren gebildet. Die Anzahl der Expositionstage bei

Tabelle 2

MedDRA-Systemorganklasse	Unerwünschte Reaktionen	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schläfrigkeit	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo (Schwindel)	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Häufig
	Pruritus	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskel- und Gelenksteife	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem, Hautausschlag oder Schmerzen an der Infusionsstelle	Häufig
	Peripheres Ödem	Häufig
	Schüttelfrost	Häufig
	Fieber (Pyrexie)	Häufig

diesen Patienten betrug durchschnittlich 97 Tage (2 bis 408 Tage).

Informationen zum Infektionsrisiko, siehe Abschnitt 4.4.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit humanem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor VIII; ATC-Code: B02BD02.

Der Faktor VIII/Von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und Von-Willebrand-Faktor), die unterschiedliche physiologische Wirkungen besitzen. Bei der Behandlung hämophiler Patienten bindet Faktor VIII an Von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten. Der aktivierte Faktor VIII agiert als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt so die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Der aktivierte Faktor X wiederum wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Blutgerinnsel kann gebildet werden. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung, die auf einem Mangel an Faktor VIII beruht. Als Folge davon kann es zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen kommen, die entweder spontan oder infolge von Unfällen oder chirurgischen Eingriffen entstehen können. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor-VIII-Plasmaspiegel angehoben, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-VIII-Mangels und der Blutungsneigung herbeigeführt wird.

Der Von-Willebrand-Faktor (VWF) vermittelt, zusätzlich zu seiner Rolle als Faktor VIII stabilisierendes Protein, die Adhäsion von Thrombozyten an den verletzten Gefäßendothelien und ist an der Thrombozytenaggregation beteiligt.

In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass bei kleinen Kindern, die prophylaktisch mit Optivate® behandelt wurden, weniger Blutungsereignisse auftraten, als bei Kindern, denen das Arzneimittel nur bei Bedarf verabreicht wurde. Zur Dosierung bei Kindern siehe 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Optivate® wurde bei 15 Patienten mit schwerer Hämophilie A nach Bolus-Dosen von 50 I.E./kg beurteilt. Die Ergebnisse waren wie folgt:

Nach intravenöser Injektion erfolgt ein rascher Anstieg der Faktor VIII Aktivität (FVIII:C) im Plasma, gefolgt von einer zunächst raschen und daran anschließend langsameren Abnahme der Aktivität. Studien an Patienten mit Hämophilie A haben eine mediane Alpha-Halbzeit von 2,2 Stunden und eine mediane Beta-Halbzeit von 12,6 Stunden gezeigt. Die durchschnittliche „incremental in vivo-Recovery“ war

2,5 I.E./dl pro I.E./kg. Die mediane MRT betrug 17,5 Stunden (95 % KI: 16,0 bis 18,9), die mediane AUC_{0-inf} 17,31 Stunden I.E./ml (95 % KI: 15,0 bis 19,7) und die mediane Clearance 3,1 ml/kg/h (95 % KI: 2,7 bis 3,5).

In den klinischen Studien erfolgten 309 Beurteilungen der „incremental Recovery“, alle basierend auf dem maximalen FVIII:C in der ersten Stunde (ISTH 2001). Die Beurteilung umfasste 27 Chargen von Optivate® und 70 Erwachsene mit schwerer Hämophilie A. Die Gesamtwerte der „incremental Recovery“ waren wie folgt:

Mittelwert: 2,7 I.E./dl pro I.E./kg
95 % KI: 2,53–2,80 I.E./dl pro I.E./kg
Median: 2,6 I.E./dl pro I.E./kg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der in Optivate enthaltene Faktor VIII und der Von-Willebrand-Faktor sind normale Bestandteile des menschlichen Plasmas und verhalten sich wie die körpereigenen Proteine, daher sind Sicherheitstests nicht relevant.

Jedoch zeigten eine akute Toxizitätsstudie und eine Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung in der Maus, dass Optivate® nicht toxisch ist, obwohl die verabreichte Menge dem 20-fachen der am Menschen eingesetzten entsprach. Bei diesen Studien wurden die unterschiedlichen Bestandteile des Arzneimittels den Versuchstieren in größeren Mengen verabreicht als in Form der sonstigen Bestandteile in einer klinischen Dosis enthalten ist.

Es ist wissenschaftlich nicht sinnvoll, mit Gerinnungsfaktor VIII aus Plasma, mit oder ohne seinem natürlichen Stabilisator den Von-Willebrand-Faktor, Studien zur Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potential, durchzuführen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumcitrat
Calciumchlorid
Polysorbat 20
Trehalose

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Da ein Ausbleiben des Behandlungserfolges als Folge einer Adsorption von humanem Blutgerinnungsfaktor VIII an der inneren Oberfläche einiger Injektions-/Infusionsbestecke auftreten kann, sollte nur das beigepackte Infusionsset verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Packung Optivate® enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver mit 250 I.E., 500 I.E. oder 1000 I.E. humanem Blutgerinnungsfaktor VIII.

Durchstechflaschen aus Glas (Typ I, Ph.Eur.) mit Stopfen aus halogeniertem Butylgummi, versiegelt mit Polypropylen-Flip-Off-Kappen mit lackiertem Aluminiumüberzug.

1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel (sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke), 2,5 ml, 5 ml oder 10 ml. Durchstechflasche aus Glas (Typ I, Ph.Eur.) mit Stopfen aus halogeniertem Butylgummi mit Versiegelung.

1 Transfersystem Mix2Vial™ für die nadelfreie, einfache und sichere Rekonstitution des Produkts mit sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Optivate® darf nur mit dem beigepackten Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die Präsentationen mit 250 I.E., 500 I.E. und 1000 I.E. müssen jeweils mit 2,5 ml, 5 ml und 10 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden (siehe Grafik auf Seite 4).

Die Behältnisse von Optivate® und dem sterilisierten Wasser für Injektionszwecke müssen vor dem Entfernen des Flip-Off-Verschlusses von der Durchstechflasche auf eine Temperatur zwischen 20 °C und 30 °C gebracht werden.

Hinweis: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche benötigen, um Ihre erforderliche Dosis zu erreichen, wiederholen Sie die Schritte 1 bis 6, ziehen Sie dabei die Lösung in dieselbe Spritze auf.

Das dem Arzneimittel beiliegende Transfer-set ist steril und darf nur einmal verwendet werden. Wenn die Rekonstitution abgeschlossen ist, muss das Set in einen Behälter für spitze oder scharfe Gegenstände entsorgt werden.

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







Die Lösung muss klar oder leicht opaleszent sein. Trübe Lösungen oder solche mit Ablagerungen dürfen nicht verwendet werden. Rekonstituierte Produkte sollten vor der Verabreichung visuell auf Partikel oder Verfärbungen überprüft werden. Das Präparat so bald wie möglich nach der Rekonstitution und in jedem Fall innerhalb von einer Stunde verabreichen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bio Products Laboratory Limited,
Dagger Lane, Elstree, Hertfordshire,
WD6 3BX
Großbritannien
Tel.: +44 (0) 20 8957 2200
E-Mail: info@bpl.co.uk

Mitvertrieb:
Nordic Pharma GmbH
Fraunhoferstraße 4
D-85737 Ismaning

Die Rekonstitution wird wie folgt durchgeführt:

	<p>Schritt 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Schutzkappe von der Produktflasche entfernen und den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer reinigen. Diesen Schritt mit der Lösungsmittelflasche wiederholen. Das Deckpapier der Verpackung des Transfersets entfernen, das Set aber in der Verpackung lassen.
	<p>Schritt 2</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Transferset mit der blauen Seite auf die Lösungsmittelflasche setzen und festdrücken, bis die Spitze in den Gummistopfen eindringt und einrastet. Die Schutzhülle aus Kunststoff vom Transferset entfernen und entsorgen und darauf achten, das freie Ende des Transfersets nicht zu berühren.
	<p>Schritt 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Wasserflasche mit noch aufgesetztem Transferset umdrehen. Das Transferset mit der durchsichtigen Seite auf die Produktflasche setzen und festdrücken, bis die Spitze in den Gummistopfen eindringt und einrastet.
	<p>Schritt 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Durch das Vakuum in der Produktflasche läuft das Lösungsmittel automatisch über. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um sicherzustellen, dass der Inhalt gut vermischt ist. Die Durchstechflasche nicht schütteln. In etwa 2 bis 2½ Minuten (maximal 5 Minuten) sollte man eine klare oder leicht opaleszente Lösung erhalten.
	<p>Schritt 5</p> <ul style="list-style-type: none"> Trennen Sie die leere Lösungsmittelflasche mit dem blauen Teil vom durchsichtigen Teil, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen. Ziehen Sie Luft in die Spritze, indem Sie den Kolben bis zur erforderlichen Menge Wasser aufziehen. Verbinden Sie die Spritze mit dem durchsichtigen Teil des Mix2Vial™. Injizieren Sie die Luft der Spritze in die Durchstechflasche.
	<p>Schritt 6</p> <ul style="list-style-type: none"> Drehen Sie die Durchstechflasche mit der Lösung sofort um, die Lösung wird daraufhin in die Spritze aufgezogen. Trennen Sie die gefüllte Spritze vom Transferset. Das Präparat kann nun verabreicht werden. Befolgen Sie die üblichen Vorsichtsmaßnahmen für die Verabreichung. Verwenden Sie das Präparat unmittelbar nach der Rekonstitution, das Präparat darf nicht gelagert werden.

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.11611.01.1
 PEI.H.11611.02.1
 PEI.H.11611.03.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2012

11. HERKUNFTSLAND DES BLUT-PLASMAS

Vereinigte Staaten von Amerika

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig