

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 Durchstichflasche enthält 500 bzw. 1000 I.E. Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen.

Nach Rekonstitution mit 5 ml bzw. 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält Haemonine 500 bzw. Haemonine 1000 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 500 bzw. 1000 ist ≥ 70 I.E./mg Protein.

Das rekonstituierte Produkt enthält 0,19 mmol (4,37 mg) Natrium pro ml. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionszubereitung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Dosierung

Die Dosierung 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. 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 Dosierung wird mit folgender Formel berechnet:

| 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 | | |
| Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen | 30–60 | Injektion alle 24 Stunden/mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist |
| Größere Eingriffe | 80–100 (prä- und postoperativ) | 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 |

Benötigte Einheiten = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor-IX-Anstieg (%) (I.E./dl) × 0,8

Die Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich im Einzelfall an der klinischen Wirksamkeit orientieren. Faktor-IX-Produkte müssen selten mehr als einmal täglich angewendet werden.

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

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor-IX-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor-IX-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor IX unterscheiden, verschiedene *in vivo* Wiederfindungsraten erreichen und unterschiedliche Halbwertszeiten aufweisen.

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B sollte die reguläre Dosis 20 bis 30 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.

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

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

Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln kann der Therapieerfolg ausbleiben und es sollten andere Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Siehe auch Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Das Auflösen der Zubereitung erfolgt wie in Abschnitt 6.6. beschrieben. Das Produkt wird intravenös verabreicht. Es wird empfohlen, die maximale Infusionsrate von 5 ml/min nicht zu überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil, einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Heparin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei jedem intravenös zu verabreichen proteinhaltigen Produkt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Das Produkt enthält Spuren anderer humaner Proteine außer Faktor IX. Patienten sollten über das mögliche Auftreten von frühen Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, wie z. B. Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Brustenge, Stridor, Hypotonie und Anaphylaxie informiert werden. Wenn diese Symptome auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und ein Arzt konsultiert werden. Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem aktuellen medizinischen Standard durchzuführen.

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 unbekannte oder neu auftretende Viren oder Erreger zu.

Die ergriffenen Maßnahmen werden als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV sowie gegen das nicht umhüllte 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.

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.

Berichte aus der Literatur zeigen eine Korrelation zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen. Daher sollten Patienten mit allergischen Reaktionen auf Hemmkörper untersucht werden. Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern einem erhöhten Risiko einer anaphylaktischen Reaktion mit nachfolgendem Faktor-IX-Verbrauch ausgesetzt sind. Wegen des Risikos allergischer Reaktionen nach Gabe von Faktor-IX-Konzentraten, sollten die ersten Anwendungen von Faktor IX, nach der Beurteilung des behandelnden Arztes, unter medizinischer Beobachtung und mit geeigneten Möglichkeiten zur Behandlung allergischer Reaktionen erfolgen.

Da die Anwendung von Faktor-IX-Komplex-Konzentraten in der Vergangenheit mit der Entwicklung thromboembolischer Komplikationen in Verbindung gebracht wurde, wobei das Risiko bei wenig aufgereinigten Produkten höher ist, kann die Anwendung von Faktor-IX-haltigen Produkten potentiell gefährlich sein für Patienten mit Anzeichen von Fibrinolyse und disseminierter Verbrauchs-koagulopathie (DIC). Wegen des potentiellen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte eine klinische Überwachung auf Frühzeichen thrombotischer und Verbrauchs-Koagulopathie mit geeigneter biologischer Testung durchgeführt werden, wenn dieses Produkt Patienten mit Lebererkrankungen, nach Operationen, Neugeborenen oder Patienten mit einem Risiko thrombotischer Ereignisse oder DIC verabreicht wird. In jeder dieser Situationen sollte der Nutzen der Behandlung mit Haemonine 250, 500 oder 1000 gegen das Risiko dieser Komplikationen abgewägt werden.

Dieses Arzneimittel enthält maximal 4,9 mmol (113 mg) Natrium pro Standard-Dosis von 2000 I.E. Dies sollte von Patienten berücksichtigt werden, die sich einer kontrollierten Natrium-Diät unterziehen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten aus menschlichem Plasma mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

- Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (wie z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung, Fieber, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Ausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, nervöse Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Stechen, Erbrechen, Stridor) wurden selten bei Patienten beobachtet, die mit Faktor IX behandelt wurden. 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 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.
- In seltenen Fällen wurde Fieber beobachtet.
- 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. Erfahrungen mit zuvor unbehandelten Patienten (PUPs/previously untreated patients) liegen nicht vor. Während der klinischen Entwicklung wurde an 1.493 Behandlungstagen keine Hemmkörperbildung bei zuvor behandelten Patienten beobachtet (PTPs/previously treated patients; n = 36).
- 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.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen von Haemonine 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 |

Die folgenden Nebenwirkungen wurden von Patienten aus klinischen Studien berichtet (1.493 Expositionstage):

| Systemorgan-klassen gemäß MedDRA-Datenbank | Nebenwirkungen | Häufigkeit |
|--------------------------------------------------------------|----------------|------------|
| Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort | Kältegefühl | selten |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Dyspnoe | selten |

Für Informationen über die Sicherheit im Hinblick auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 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-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihä-morrhagika: 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.

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. \times 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.

Es sollte nur das beigefügte Injektionsset verwendet werden, da ein Therapieversagen aufgrund der Adsorption von Faktor IX an den Innenflächen einiger anderer Injektionssets auftreten kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Das Produkt sollte sofort nach Auflösen verwendet werden.

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.

1 Packungseinheit Haemonine 1000 enthält:

1 Durchstichflasche mit Pulver, Glastyp I (Ph. Eur.), verschlossen mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen, Typ I (Ph. Eur.)

1 Durchstichflasche mit Lösungsmittel (10 ml), Glastyp 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!

Lösen der Trockensubstanz:

- Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) und Pulver in den ungeöffneten Flaschen auf Zimmertemperatur erwärmen; diese Temperatur (max. 35 °C) ist während des Lösungsprozesses (ca. 10 min) beizubehalten. Wird zum Erwärmen ein Wasserbad benutzt, muss streng darauf geachtet werden, dass das Wasser nicht mit dem Stopfen oder dem Verschluss der Flaschen in Berührung

kommt. Ansonsten kann es zu Verunreinigungen des Medikaments kommen.

- Kappen von der Flasche mit Pulver und der Flasche mit Wasser entfernen, um den zentralen Teil der Gummistopfen freizulegen.
- Die Stopfen mit einer keimtötenden Flüssigkeit reinigen.
- Ziehen Sie den Verschluss der Packung des Transfersystems ab.
- Die Packung wird mit der geöffneten Seite (blauer Teil des Transfersystems) auf die aufrecht stehende Wasserflasche gesteckt.
- Entfernen Sie die Verpackung. Dadurch wird der durchsichtige Teil des Transfersystems freigelegt.
- Drehen Sie die Einheit aus Transfersystem und Wasserflasche auf den Kopf und stechen Sie das Transfersystem mit dem durchsichtigen Teil in die aufrecht stehende Flasche mit Pulver. Durch das in der Flasche mit Pulver vorhandene Vakuum läuft das Wasser in diese Flasche. Den blauen Teil des Transfersystems mit der Wasserflasche abschrauben. Vorsichtiges Schwenken hilft beim Auflösen des Pulvers. Bitte nicht kräftig schütteln, jegliche Schaumbildung ist zu vermeiden! Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent (milchig glänzend) sein.
- Die gebrauchsfertige Lösung soll unmittelbar nach der Auflösung verwendet werden. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Rückstände enthalten.

Injektion:

- Nachdem man das Pulver wie oben angegeben gelöst hat, wird die beigefügte Spritze mit dem Luer-Lock-Anschluss auf die Substratflasche mit dem durchsichtigen Teil des Transfersystems geschraubt. In dieser Form lässt sich das gelöste Präparat problemlos aufziehen. Ein separater Filter ist nicht nötig, weil das Transfersystem einen integrierten Filter enthält.
- Die Flasche mit dem durchsichtigen Teil des Transfersystems vorsichtig abschrauben und die Injektionslösung mit der beigefügten Flügelkanüle langsam intravenös injizieren. Die Injektionsgeschwindigkeit beträgt 2–3 ml pro Minute. Nach Gebrauch der Flügelkanüle kann die Nadel durch die Schutzkappe gesichert werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstr. 5
63303 Dreieich
Deutschland
Telefon: 06103 801-0
Fax: 06103 801-180

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

Haemonine® 500/1000

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

16.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

05/2015

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**12. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUT-
PLASMAS**Deutschland, Österreich, Schweiz, Tsche-
chische Republik, Ungarn und USA

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt