

## **Fachinformation** (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Mononine® 1000 I.E., 100 I.E./ml,  
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Flasche enthält 1000 I.E. Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen .

Nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält 1 ml:  
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen 100 I.E./ml

Die Aktivität (I.E.) wird mittels Einphasen-Gerinnungstest gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt.  
Die mittlere spezifische Aktivität von Mononine 1000 I.E. beträgt nicht weniger als  
190 I.E./mg Protein.

Sonstige Bestandteile: Natrium (als Chlorid) bis zu 20,3 mg.  
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

#### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Therapie soll unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes begonnen werden.

#### ***Dosierung***

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

Die Menge des verabreichten Blutgerinnungsfaktors IX wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die dem gegenwärtigen WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte entsprechen. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (in Bezug zu normalem Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten (in Bezug zu einem internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor-IX-Aktivität entspricht dem Faktor-IX-Gehalt von 1 ml normalem Humanplasma. Die Berechnung der benötigten Dosierung von Faktor IX basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass 1 I.E. Faktor IX pro kg Körpergewicht (KG) die Faktor-IX-Aktivität im Plasma um 1,0 % der normalen Aktivität anhebt. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht [kg] × gewünschter Faktor-IX-Anstieg [% oder I.E./dl] × 1,0\*

---

\* Kehrwert der gemessenen Recovery

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung sollen sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren. Faktor-IX-Produkte müssen selten mehr als einmal täglich verabreicht werden, wenn sie als Bolusinjektion verabreicht werden.

Bei den folgenden Blutungsereignissen soll die Faktor-IX-Aktivität im Plasma (in % der Norm oder I.E./dl) im entsprechenden Zeitraum nicht unterschritten werden. Die folgenden Tabellen dienen als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

<b>Tabelle 1: INTRAVENÖSE BOLUSINJEKTION</b>		
Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor-IX-Spiegel (% oder I.E./dl)	Häufigkeit der Dosen (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)
<b>Blutung</b>		
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen in der Mundhöhle	20 – 40	Wiederholung alle 24 Stunden. Mind. 1 Tag, bis Beendigung des Blutungsereignisses (durch Schmerz angezeigt) oder bis Abschluss der Wundheilung.
Ausgedehntere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Wiederholung alle 24 Stunden für 3 - 4 Tage oder länger, bis zur Beseitigung des Schmerzzustandes und der akuten Bewegungseinschränkung
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Wiederholung alle 8 bis 24 Stunden bis zur Aufhebung des lebensbedrohlichen Zustandes.
<b>Chirurgische Eingriffe</b>		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden, mind. 1 Tag bis Abschluss der Wundheilung.
Größere Eingriffe	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung alle 8 bis 24 Stunden bis zum adäquaten Abschluss der Wundheilung, dann Behandlung für mind. weitere 7 Tage zur Erhaltung einer Faktor-IX-Aktivität bei 30 bis 60 % (I.E./dl).

<b>Tabelle 2: DAUERINFUSION BEI CHIRURGISCHEN EINGRIFFEN</b>	
Gewünschte Faktor-IX-Spiegel für die Hämostase	40 – 100 % (oder I.E./dl)
Initialdosis zur Erreichung des gewünschten Spiegels	Einzel-Bolusdosis 90 I.E. pro kg (Range 75-100 I.E./kg) KG oder PK-gestützte Dosierung
Häufigkeit der Anwendung	Intravenöse Dauerinfusion, in Abhängigkeit von der Clearance und gemessenen Faktor-IX-Spiegeln
Dauer der Behandlung	Bis zu 5 Tage, weitere Behandlung kann notwendig sein, in Abhängigkeit von der Art des chirurgischen Eingriffs

Während der Behandlung sollten die Faktor-IX-Spiegel entsprechend bestimmt werden, um die zu

verabreichende Dosis und die Häufigkeit wiederholter Infusionen zu steuern. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich. Einzelne Patienten können in ihrem Ansprechen auf Faktor IX variieren, wobei unterschiedliche Werte der In-vivo-Recovery erreicht und unterschiedliche Halbwertszeiten gemessen werden.

Bei der Langzeitprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie B betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. Faktor IX/kg KG in Intervallen von 3 bis 4 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein.

Die Patienten sollen bezüglich einer Entwicklung von Antikörpern gegen Faktor IX (Hemmkörper) überwacht werden. Wenn die erwarteten Spiegel der Faktor-IX-Aktivität im Plasma nicht erreicht werden, oder wenn die Blutung nicht mit einer entsprechenden Dosis beherrscht wird, soll ein biologischer Test durchgeführt werden, um zu bestimmen, ob Faktor-IX-Hemmkörper vorhanden sind. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln kann die Faktor-IX-Behandlung unwirksam sein, und es sollten andere Behandlungsmöglichkeiten erwogen werden.

Die Behandlung solcher Patienten soll von Ärzten durchgeführt werden, die in der Behandlung von Hämophilie-Patienten erfahren sind.

Siehe auch Abschnitt 4.4.

#### Art der Anwendung

Das Produkt ist wie unter 6.6. beschrieben zu lösen. Das Präparat soll vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur angewärmt werden. Mononine 1000 I.E. soll langsam intravenös verabreicht werden, so dass der Patient auf Sofort-Reaktionen beobachtet werden kann. Wenn eine Reaktion erfolgt, die mit der Verabreichung von Mononine 1000 I.E. in Zusammenhang gebracht werden könnte, soll – in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten – die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt bzw. die Infusion abgebrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### *Intravenöse Bolusinjektion:*

Mit dem beigefügten Venenpunktionsbesteck die Vene punktieren. Die Spritze mit dem Luer-Ende des Schlauches verbinden.

Langsam intravenös mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit (max. 2 ml/min) injizieren.

#### *Dauerinfusion:*

Mononine 1000 I.E. soll mit Wasser für Injektionszwecke wie unter 6.6 beschrieben rekonstituiert werden. Nach Rekonstitution kann Mononine 1000 I.E. als Dauerinfusion unverdünnt mittels Perfusor gegeben werden.

Nach Rekonstitution beträgt die Aktivität von unverdünntem Mononine 1000 I.E. ca. 100 I.E./ml.

Eine verdünnte Lösung wird wie folgt hergestellt:

- Unter aseptischen Bedingungen rekonstituierte und filtrierte Lösung durch Überführung der entsprechenden Menge Mononine 1000 I.E. in das gewünschte Volumen physiologische Kochsalzlösung verdünnen.
- Bei Verdünnungen von bis zu 1:10 (Konzentration 10 I.E. Faktor IX/ml) bleibt die Faktor-IX-Aktivität bis zu 24 Stunden stabil.
- Ein Abfall der Faktor-IX-Aktivität kann bei höheren Verdünnungen auftreten. Die Faktor-IX-Aktivität sollte kontrolliert werden, um den gewünschten Blutspiegel zu erhalten.

Beispiel für die Verdünnung von 1000 I.E. rekonstituiertem Mononine:

Angestrebter Gehalt an Faktor IX nach Verdünnung	10 I.E./ml	20 I.E./ml
Volumen der Mononine-Lösung	10,0 ml	10,0 ml
Benötigtes Volumen der physiologischen	90,0 ml	40,0 ml

Kochsalzlösung		
Erzielte Verdünnung	1:10	1:5

- Die Verwendung von Polyvinylchlorid (PVC)-Beuteln und -schlauchsystemen zur intravenösen Anwendung wird empfohlen.
- Sorgfältig mischen und Beutel auf undichte Stellen prüfen.
- Es wird empfohlen, die Beutel mit frisch verdünntem Mononine 1000 I.E. alle 12 bis 24 Stunden auszutauschen.

Die empfohlene Infusionsrate für eine Dauerinfusion mit Mononine 1000 I.E. zur Erhaltung eines Faktor-IX-Spiegels im Fließgleichgewicht von ca. 80 % ist 4 I.E./kg KG/Stunde, hängt jedoch von dem pharmakokinetischen Profil des Patienten und dem gewünschten Faktor-IX-Zielspiegel ab. Bei Patienten, bei denen die Faktor-IX-Clearance bekannt ist, kann die Infusionsrate individuell berechnet werden.

Infusionsrate (I.E./kg KG/Stunde) = Clearance (ml/Stunde/kg KG) × gewünschter Faktor-IX-Anstieg (I.E./ml).

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde für die Dauerinfusion nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte bei Kindern und Jugendlichen eine Dauerinfusion mit Mononine 1000 I.E. nur dann erwogen werden, wenn vor der Operation Pharmakokinetik-Daten (z.B. inkrementelle Recovery und Clearance) zur Dosisberechnung ermittelt wurden und die Plasmaspiegel perioperativ sorgfältig beobachtet werden..

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion auf Mausprotein.

Hohes Risiko von Thrombose oder Verbrauchskoagulopathie (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.9).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei jedem intravenös verabreichten Proteinpräparat sind allergie-artige Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Mononine 1000 I.E. enthält Spuren von Mausprotein (Maus monoklonale Antikörper, die bei dem Reinigungsprozess verwendet werden). Obwohl die Spiegel an Mausprotein extrem niedrig sind ( $\leq 50$  ng Mausprotein/100 I.E.), kann die Infusion solcher Proteine theoretisch Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

Die Patienten sollen über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotension und Anaphylaxie. Bei Auftreten dieser Symptome soll ihnen geraten werden, die Anwendung sofort abzubrechen und ihren Arzt aufzusuchen.

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

Nach wiederholter Behandlung mit Blutgerinnungsfaktor-IX-Produkten vom Menschen sollen die Patienten auf Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) durch Bestimmung in Bethesda-Einheiten (BE) mittels geeigneter biologischer Tests überwacht werden.

Mononine enthält bis zu 20,3 mg Natrium pro 1000 I.E. Dies sollte bei Patienten, die eine kontrollierte Natriumdiät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

In der Literatur finden sich Berichte über eine Korrelation zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen. Daher sollen Patienten mit allergischen Reaktionen auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Es sollte beachtet werden, dass bei Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern ein höheres Risiko anaphylaktischer Reaktionen bei wiederholten Faktor IX Verabreichung besteht.

Wegen des Risikos allergischer Reaktionen durch Faktor-IX-Konzentrate sollen die initialen Anwendungen von Faktor IX nach Verordnung des behandelnden Arztes dort unter ärztlicher Beobachtung durchgeführt werden, wo eine geeignete medizinische Versorgung der allergischen Reaktionen sichergestellt werden kann.

Da die Anwendung von Faktor-IX-Komplexkonzentraten in der Vergangenheit mit der Entwicklung thromboembolischer Komplikationen in Verbindung gebracht worden ist, wobei das Risiko bei wenig reinen Präparaten höher ist, kann die Anwendung von Faktor-IX-haltigen Produkten bei Patienten mit Zeichen von Fibrinolyse und bei Patienten mit Verbrauchskoagulopathie potentiell gefährlich sein. Wegen der potentiellen Gefahr thrombotischer Komplikationen soll eine klinische Überwachung auf Frühzeichen thrombotischer Koagulopathie bzw. Verbrauchskoagulopathie mittels geeigneter biologischer Tests erfolgen, wenn dieses Produkt bei Patienten mit Lebererkrankungen, nach Operationen, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit Risiko thrombotischer Ereignisse oder Verbrauchskoagulopathie angewendet wird. In jedem dieser Fälle soll der Nutzen einer Therapie mit Mononine 1000 I.E. gegen das Risiko dieser Komplikationen abgewogen werden.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Dauerinfusion bei Kindern vor, speziell das Risiko einer Hemmkörperbildung ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.2).

### ***Virussicherheit***

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen, 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 Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV.

Für nicht-umhüllte Viren, wie z.B. HAV und Parvovirus B19, können die getroffenen Maßnahmen von eingeschränktem Wert sein.

Parvovirus B19 Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immunmangelkrankheiten oder gesteigerter Erythropoese (z.B. hämolytische Anämie) haben.

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

Jede Verabreichung des Präparates an einen Patienten ist in der Krankengeschichte zu dokumentieren (Name, Chargennummer und Ablaufdatum des Produktes), um jederzeit eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Produktes herstellen zu können.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen von Blutgerinnungsfaktor-IX-Produkten vom Menschen mit anderen Arzneimitteln

sind nicht bekannt.

Nur wenige Daten liegen vor über die Anwendung von  $\epsilon$ -Aminocapronsäure nach initialer Infusion von Mononine 1000 I.E. zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen in der Mundhöhle nach Traumen oder zahnärztlichen Eingriffen wie Zahnextraktionen.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Reproduktionsstudien am Tier wurden mit Faktor IX nicht durchgeführt. Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie B bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

Daher soll Faktor IX in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikationsstellung angewendet werden.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die im Folgenden genannten Nebenwirkungen beruhen auf Analysen von postmarketing Daten sowie der wissenschaftlichen Literatur. Die folgenden Standard-Kategorien von Häufigkeiten werden verwendet:

Sehr häufig:	$\geq$	1/10
Häufig:	$\geq$	1/100 und $<$ 1/10
Gelegentlich:	$\geq$	1/1.000 und $<$ 1/100
Selten:	$\geq$	1/10.000 und $<$ 1/1.000
Sehr selten:	$<$	1/10.000 (einschließlich gemeldete Einzelfälle)

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege:

Sehr selten wurde über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Induktion einer Immuntoleranz bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und bekannter allergischer Reaktion berichtet.

#### Gefäßerkrankungen:

Es besteht ein potentiell Risiko thromboembolischer Ereignisse nach Anwendung von Faktor-IX-Produkten, mit einem höheren Risiko bei wenig reinen Präparaten. Die Anwendung von wenig reinen Faktor-IX-Produkten wurde mit dem Vorkommen von Myokardinfarkt, Verbrauchskoagulopathie, venöser Thrombose und Lungenembolie in Verbindung gebracht. Die Anwendung von hochreinem Faktor IX ist selten mit solchen Nebenwirkungen verbunden.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

In seltenen Fällen wurde Fieber beobachtet.

#### Erkrankungen des Immunsystems:

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (die auch Angioödem, Stechen, Brennen (Hautreizung) oder Phlebitis an der Injektions-/Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Nesselsucht, Kopfschmerzen, quaddelartiger Hautausschlag, Hypotension, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Zittern, Erbrechen oder pfeifendes Atemgeräusch mit einschließen können) wurden mit selten bei Patienten beobachtet, die mit Faktor-IX-haltigen Präparaten behandelt wurden. In manchen Fällen entwickelten sich diese Reaktionen zu schwerer Anaphylaxie, und diese sind in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-

Hemmkörpern aufgetreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Postmarketing Erfahrungen zeigen, dass Patienten mit Hämophilie B sehr selten neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln können. Wenn solche Hemmkörper auftreten, manifestiert sich der Zustand als unzureichende klinische Antwort. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen. In einer klinischen Studie entwickelten 2 von 51 (4 %) der zuvor unbehandelten Patienten (PUPs) Hemmkörper, und bei einem dieser Patienten wurde dies zweimal mit einer anaphylaktoiden Reaktion in Verbindung gebracht.

Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt 4.4.

#### 4.9 Überdosierung

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

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor IX, ATC-Code: B02B D04.

Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 68.000 Dalton. Er ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor, der in der Leber gebildet wird. Faktor IX wird durch Faktor XIa im endogenen Gerinnungssystem und durch Faktor VII/Gewebefaktorkomplex im exogenen Gerinnungssystem aktiviert.

Aktivierter Faktor IX aktiviert seinerseits im Zusammenwirken mit aktiviertem Faktor VIII den Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um, und ein Gerinnsel wird gebildet.

Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische erbliche Blutgerinnungsstörung aufgrund niedriger Faktor-IX-Spiegel und mündet in schwere Blutungen in Gelenke, Muskeln oder innere Organe, entweder spontan oder als Folge akzidenteller oder chirurgischer Traumen. Durch Substitutionstherapie werden die Faktor-IX-Plasmaspiegel angehoben, wobei eine vorübergehende Korrektur des Faktor-IX-Mangels und Behebung der Blutungsneigungen herbeigeführt wird.

Wenn das Präparat wie beschrieben (siehe Abschnitt 6.6) gelöst wird, erhält man ein klares, farbloses, isotones und pH-neutrales Präparat mit einer ca. 100fachen Faktor-IX-Aktivität gegenüber der gleichen Menge Plasma.

Zur Dosierung bei Kindern jünger als 6 Jahre siehe Abschnitt 4.2 (Art der Anwendung).

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Kurzzeit-Infusion von Mononine 1000 I.E. bei 38 Patienten mit Hämophilie B (Recovery-Studie) zeigte eine mittlere inkrementelle Recovery von 1,71 I.E./dl pro I.E./kg KG (Range: 0,85 – 4,66). Die mittlere terminale Halbwertszeit in einer Untergruppe von 28 Patienten betrug 14,9 Stunden (Range: 7,2 – 22,7).

Zusätzlich wurden pharmakokinetische Daten von Mononine 1000 I.E. bei 12 Patienten (elektive Chirurgie) vor einer Dauerinfusion mit Mononine 1000 I.E. erhoben.

Parameter	Recovery-Studie (n=38) Mittel (Range)	Elektive Chirurgie (n=12), Mittel (Range)
Inkrementelle Recovery (I.E./dl pro I.E./kg)	1,71 (0,85 – 4,66)	1,21 (0,83 – 1,60)
Terminale Halbwertszeit (h)	14,9 (7,2 – 22,7) <sup>++</sup>	16,4 (8,7 – 36,6)

Initiale Halbwertszeit <sup>+++</sup> (h)	n.v.	2,46 (0,34 – 6,2)
Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve <sup>+</sup> (h × kg/ml)	n.v.	0,254 (0,147 – 0,408)
Volumen im Fließgleichgewicht (ml/kg)	n.v.	111 (77 – 146)
Clearance (ml/h/kg)	n.v.	4,27 (2,45 – 6,78)
Mittlere Verweildauer (h)	n.v.	27,4 (17,7 – 42,6)

<sup>+</sup> Standardisiert auf 1 I.E./kg der Dosis

n.v.: nicht verfügbar

<sup>++</sup> Basierend auf einer Untergruppe von 28 Patienten

<sup>+++</sup> Daten von nur 4 von 12 Patienten. Die restlichen 8 Patienten folgten einem einfachen Ein-Kompartiment-Modell. Ein Verteilungsprozess von Mononine wird daher nur gelegentlich beobachtet.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Plasmas und verhält sich wie der körpereigene Faktor IX. Eine Prüfung auf Toxizität der Einzeldosis im Tiermodell ist aufgrund der Volumenüberlastung bei Gabe höherer Dosen irrelevant.

Prüfungen auf Toxizität wiederholter Gaben sind im Tierversuch nicht durchführbar, da die Tiere Antikörper gegen heterologes (menschliches) Protein entwickeln.

Da klinische Erfahrungen keinen Hinweis auf onkogene oder mutagene Wirkungen des Blutgerinnungsfaktors IX vom Menschen ergeben, werden Tierversuche, besonders bei heterologen Spezies, als nicht sinnvoll erachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin, Mannitol, Natriumchlorid,  
HCl bzw. NaOH (in geringen Mengen zur Einstellung des pH-Wertes)

Beigefügtes Lösungsmittel:  
Wasser für Injektionszwecke 10 ml

### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit physiologischer Kochsalzlösung, gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution ist die physiko-chemische Stabilität für 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu max. +25°C) belegt. Aus mikrobiologischer Sicht, und da Mononine 1000 I.E. kein Konservierungsmittel enthält, sollte das gelöste Produkt sofort verbraucht werden. Falls es nicht sofort angewendet wird, soll eine Aufbewahrung 24 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten

Nach Verdünnung (bis zu 1:10) der rekonstituierten Mononine 1000 I.E.-Lösung wurde eine Stabilität über 24 Stunden gezeigt.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren.

Während der Haltbarkeitsdauer darf das Produkt (vorausgesetzt es wird im Umkarton aufbewahrt) für einen einmaligen Zeitraum von max. 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu +25°C) gelagert werden, ohne dass es während diesem Zeitraum wieder in den Kühlschrank zurückgestellt wird. Der Beginn der Lagerung bei Raumtemperatur und das Ende des einmonatigen Zeitraums muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach Ablauf dieses Zeitraumes muss das Produkt verbraucht oder fachgerecht entsorgt werden. .

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### *Primärbehältnisse*

1000 I.E. Pulver und 10 ml Lösungsmittel in Flaschen (Typ I Glas) und Stopfen.

### *Packungsgrößen*

#### Eine Packung mit 1000 I.E. enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver

1 Durchstechflasche mit 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke

#### *Eine Packung mit Zubehör enthält:*

- 1 Filter Transfer Set 20/13

- 1 Einmalspritze (10 ml)

-1 Venenpunktionsbesteck

-2 Alkoholtupfer

-1 unsteriles Pflaster

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

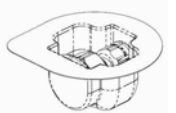
### **Hinweise für die Handhabung**


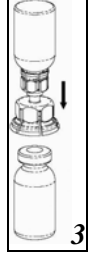
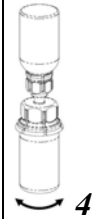

#### *Allgemeine Hinweise*

- Zubereitung und Verabreichung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
- In der Regel ist die Lösung klar oder leicht opaleszent. Rekonstituiertes Produkt sollte nach der Filtrierung/Aufziehen der Lösung in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden. Trübe Lösungen oder Lösungen mit Rückständen (Niederschlägen/Partikeln) sind nicht zu verwenden.

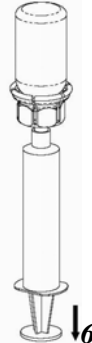
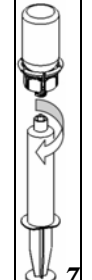
### *Zubereitung*

Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Schnappdeckeln der Lösungsmittel- und Durchstechflaschen mit Pulver entfernen und die Stopfen mit einer aseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.

	 <i>I</i>	<b><i>1. Das Deckpapier von der Mix2Vial Packung entfernen.</i></b>
--	---	---

		<p><b>2. Das Set herausnehmen, hierbei ist darauf zu achten, die Spitzen des Sets nicht zu berühren. Die Lösungsmitteldurchstechflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit der blauen Seite auf die Lösungsmitteldurchstechflasche aufsetzen.</b></p>
		<p><b>3. Die Durchstechflasche mit dem Pulver auf eine feste Unterlage stellen. Die Lösungsmitteldurchstechflasche mit dem aufgesetzten Set herumdrehen und den transparenten Adapter auf die Durchstechflasche mit dem Pulver fest aufstecken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Durchstechflasche mit dem Pulver über .</b></p>
		<p><b>4. Die Durchstechflasche mit dem Pulver mit aufgesetztem Set und Lösungsmitteldurchstechflasche vorsichtig schwenken, um das Pulver vollständig aufzulösen. Nicht schütteln.</b></p>
		<p><b>5. Mit der einen Hand die Seite der Durchstechflasche mit dem Pulver und mit der anderen Hand die Seite der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel des Mix2Vial greifen und das Set auseinander schrauben. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Durchstechflasche mit dem Pulver aufrecht halten, die Spritze mit dem Mix2Vial Set verbinden und die Luft in die Durchstechflasche mit dem Pulver injizieren.</b></p>

**Aufziehen der Lösung in die Spritze**

		<p><b>6. Den Kolben der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen.</b></p>
		<p><b>7. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei den Spritzenkolben nach unten gedrückt lassen) und die Spritze vom Mix2Vial Set abdrehen.</b></p>

Die Lösung sofort langsam intravenös verabreichen (siehe Abschnitt 4.2 bei „Art der Anwendung“).

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

CSL Behring GmbH  
35041 Marburg  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

2-00315

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

30.12.2005 / 17.01.2008

**10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2008

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten