

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BeneFIX 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
BeneFIX 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
BeneFIX 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
BeneFIX 1500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
BeneFIX 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
BeneFIX 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

BeneFIX 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 250 IE nonacog alfa (recombinante coagulatiefactor IX). Na reconstitutie met de bijgeleverde 5 ml (0,234%) natriumchlorideoplossing voor injectie, bevat elke ml oplossing ongeveer 50 IE nonacog alfa.

BeneFIX 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 IE nonacog alfa (recombinante coagulatiefactor IX). Na reconstitutie met de bijgeleverde 5 ml (0,234%) natriumchlorideoplossing voor injectie, bevat elke ml oplossing ongeveer 100 IE nonacog alfa.

BeneFIX 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1000 IE nonacog alfa (recombinante coagulatiefactor IX). Na reconstitutie met de bijgeleverde 5 ml (0,234%) natriumchlorideoplossing voor injectie, bevat elke ml oplossing ongeveer 200 IE nonacog alfa.

BeneFIX 1500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1500 IE nonacog alfa (recombinante coagulatiefactor IX). Na reconstitutie met de bijgeleverde 5 ml (0,234%) natriumchlorideoplossing voor injectie, bevat elke ml oplossing ongeveer 300 IE nonacog alfa.

BeneFIX 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2000 IE nonacog alfa (recombinante coagulatiefactor IX). Na reconstitutie met de bijgeleverde 5 ml (0,234%) natriumchlorideoplossing voor injectie, bevat elke ml oplossing ongeveer 400 IE nonacog alfa.

BeneFIX 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 3000 IE nonacog alfa (recombinante coagulatiefactor IX). Na reconstitutie met de bijgeleverde 5 ml (0,234%) natriumchlorideoplossing voor injectie, bevat elke ml oplossing ongeveer 600 IE nonacog alfa.

De sterkte (IE) wordt bepaald met behulp van het eenfasige stollingsonderzoek beschreven in de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van BeneFIX bedraagt niet minder dan 200 IE/mg eiwit.

BeneFIX bevat recombinante coagulatiefactor IX (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa is een gezuiverd eiwit dat 415 aminozuren in één enkele keten heeft. Het heeft een primaire aminozuursequentie die vergelijkbaar is met de Ala148 allelische vorm van de van plasma afgeleide factor IX en sommige posttranslationele veranderingen van de recombinantmolecuul zijn verschillend van die van de van plasma afgeleide molecuul. Recombinante coagulatiefactor IX is een glycoproteïne dat wordt afgescheiden door genetisch gemodificeerde zoogdiercellen afkomstig van een Chinesehamsterovarium (CHO)-cellijn.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit/bijna wit poeder en helder en kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van en profylaxe tegen bloedingen bij patiënten met hemofilie B (aangeboren factor IX-deficiëntie).

BeneFIX kan voor alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te gebeuren onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie.

Controle van de behandeling

Gedurende het verloop van de behandeling wordt aanbevolen om de factor IX-waarden te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de infusies. De respons op factor IX kan van patiënt tot patiënt verschillen, wat te zien is aan verschillende halfwaardetijden en recuperatieniveau's. Doses die zijn gebaseerd op lichaamsgewicht, dienen mogelijk te worden aangepast bij patiënten met ondergewicht of overgewicht. Vooral bij zware chirurgische ingrepen is het noodzakelijk de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen door middel van een bloedstollingsonderzoek (factor IX-activiteit in het plasma).

Voor het bepalen van de factor IX-activiteit in bloedmonsters van patiënten kunnen bij het gebruik van een op tromboplastinetijd (aPTT) gebaseerde eenfasig *in vitro*-stollingsonderzoek de resultaten voor de factor IX-activiteit in het plasma significant worden beïnvloed door zowel het type aPTT-reagens als de in het onderzoek gebruikte referentiestandaard. Dit is met name van belang bij het veranderen van laboratorium en/of in het onderzoek gebruikte reagentia.

Dosering

Dosis en duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor IX-deficiëntie, van de locatie en de omvang van de bloedingen, en van de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal toegediende factor IX-eenheden wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), wat in overeenstemming is met de huidige WHO-standaard voor factor IX-producten. De factor IX-activiteit in plasma wordt uitgedrukt in procenten (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in Internationale Eenheden (ten opzichte van een internationale standaard voor factor IX in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor IX-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor IX in één ml normaal humaan plasma.

On-demand behandeling

De berekening van de vereiste dosis BeneFIX kan worden gebaseerd op de verwachting dat één eenheid factor IX-activiteit per kg lichaamsgewicht bij patiënten van 12 jaar of ouder het circulatieniveau van factor IX met een gemiddelde van 0,8 IE/dl doet stijgen (spreiding van 0,4 tot 1,4 IE/dl) (nadere informatie in rubriek 5.2).

De vereiste dosis wordt bepaald aan de hand van de volgende formule:

Vereiste aantal IE factor IX	=	lichaamsgewicht (in kg)	x	gewenste stijging van factor IX (%) of (IE/dl)	x	reciproke van waargenomen recovery
------------------------------	---	-------------------------	---	--	---	------------------------------------

Voorbeeld: voor een recovery van 0,8 IE/dl luidt de formule:

Vereiste aantal IE factor IX	=	lichaamsgewicht (in kg)	x	gewenste stijging van factor IX (%) of (IE/dl)	x	1,3 IE/kg
------------------------------	---	-------------------------	---	--	---	-----------

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening dienen steeds per patiënt te worden bepaald in relatie tot de klinische effectiviteit.

In geval van volgende bloedingen mag de factor IX-activiteit niet dalen tot onder de gegeven niveaus van de plasma-activiteit (uitgedrukt in % ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. De volgende tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep:

Ernst van de bloeding / Aard van de chirurgische ingreep	Vereiste factor IX-activiteit (%) of (IE/dl)	Frequentie van toediening (uren) / Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende hemartrose, spierbloeding of bloeding in de mondholte	20-40	Herhaal de infusie om de 24 uur, ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn weg is) of tot genezing van de wond is bereikt.
Meer uitgebreide hemartrose, spierbloeding of hematoom	30-60	Herhaal de infusie om de 24 uur gedurende 3-4 dagen of langer tot de pijn en het acute functieverlies verdwenen zijn.
Levensbedreigende bloedingen	60-100	Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot het levensgevaar geweken is.
Chirurgische ingreep		
Kleine ingrepen: met inbegrip van tandextracties	30-60	Om de 24 uur, ten minste 1 dag, tot genezing van de wond bereikt is.
Zware ingrepen	80-100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de infusie om de 8-24 uur tot adequate genezing van de wond. Vervolgens behandelen gedurende nog ten minste 7 dagen om de factor IX-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

Profylaxe

BeneFIX kan worden toegediend voor langetermijnprofylaxe tegen bloedingen bij patiënten met hemofilie B. In een klinische studie naar secundaire routineprofylaxe bedroeg de gemiddelde dosis voor eerder behandelde patiënten (PTP's) 40 IE/kg (spreiding van 13 tot 78 IE/kg) met intervallen van 3 tot 4 dagen.

In sommige gevallen, met name bij jongere patiënten, kunnen kortere doseringsintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn.

Pediatrische patiënten

Er is beperkte documentatie over on-demand behandeling en chirurgie bij pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar die met BeneFIX zijn behandeld.

De gemiddelde dosering ($\pm$ standaarddeviatie) voor profylaxe was 63,7 ($\pm$ 19,1) IE/kg met intervallen van 3 tot 7 dagen. Bij jongere patiënten kunnen kortere doseringsintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn. Het verbruik van FIX voor routineprofylaxe bij 22 beoordeelbare patiënten was 4607 ($\pm$ 1849) IE/kg per jaar en 378 ($\pm$ 152) IE/kg per maand.

Nauwkeurige controle van de factor IX-plasma-activiteit moet worden uitgevoerd zoals klinisch geïndiceerd en een berekening van de farmacokinetische parameters, zoals recovery en halfwaardetijd, moet worden uitgevoerd. Dit om de doses juist te kunnen aanpassen.

Oudere patiënten

In klinische onderzoeken met BeneFIX zijn niet genoeg patiënten van 65 jaar en ouder opgenomen om te kunnen bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. De dosering dient voor een oudere patiënt, net als voor elke patiënt die BeneFIX krijgt, individueel te worden vastgesteld.

Wijze van toediening

BeneFIX wordt toegediend als intraveneuze infusie na reconstitutie van het gevriesdroogde poeder voor oplossing voor injectie met 0,234% natriumchlorideoplossing (zie rubriek 6.6).

BeneFIX moet worden toegediend met een lage infusiesnelheid. In de meeste gevallen is een infusiesnelheid van maximaal 4 ml per minuut aangehouden. De toedieningssnelheid dient te worden bepaald aan de hand van het comfortniveau van de patiënt.

Indien er een vermoedelijke overgevoeligheidsreactie optreedt waarvan wordt gedacht dat deze gerelateerd is aan de toediening van BeneFIX, dient de infusiesnelheid te worden verlaagd of dient de infusie te worden stopgezet (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Agglutinatie van rode bloedcellen in de infuusslang/spuit

Er zijn meldingen geweest van agglutinatie van rode bloedcellen in de infuusslang/spuit bij toediening van BeneFIX. Er zijn in relatie tot deze meldingen geen bijwerkingen gemeld. Om de mogelijkheid van agglutinatie te minimaliseren, is het belangrijk om de hoeveelheid bloed die de infuusslang in gaat, te beperken. Er dient geen bloed in de injectiespuit te komen. Indien agglutinatie van rode bloedcellen in de infuusslang/spuit waargenomen wordt, gooit u alle gebruikte materiaal (infuusslang, spuit en BeneFIX-oplossing) weg en hervat u de toediening met een nieuwe verpakking.

Continue infusie

Toediening door middel van continue infusie is niet goedgekeurd en wordt niet aanbevolen (zie ook rubrieken 4.4 en 6.6).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekende allergische reactie op hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Patiënten kunnen één van de verwijderbare etiketten van de injectieflacon in hun dagboek plakken om het batchnummer daarin vast te leggen of om eventuele bijwerkingen te melden.

Overgevoeligheid

Allergie-achtige overgevoelighedsreacties kunnen worden waargenomen met BeneFIX. Het product bevat sporen van hamstereiwitten. Mogelijk levensbedreigende anafylactische/anafylactoïde reacties zijn opgetreden bij gebruik van factor IX-producten, waaronder BeneFIX. Indien er symptomen van overgevoeligheid optreden, dient patiënten te worden geadviseerd om onmiddellijk te stoppen met het gebruik van het geneesmiddel en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoelighedsreacties, zoals ademhalingsproblemen, kortademigheid, zwelling, galbulten (netelroos), gegeneraliseerde urticaria, jeuk, gevoel van beklemming op de borst, bronchospasme, laryngospasme, piepende ademhaling, hypotensie, wazig zien en anafylaxie.

In sommige gevallen hebben deze reacties zich ontwikkeld tot ernstige anafylaxie. In geval van shock moeten de huidige medische richtlijnen voor de behandeling van shock worden gevolgd. In geval van ernstige allergische reacties moeten alternatieve hemostatische maatregelen worden overwogen.

Remmers

Remmers worden soms aangetroffen bij eerder behandelde patiënten (*Previously Treated Patients*, PTP's) die werden behandeld met producten die factor IX bevatten. Aangezien één PTP die is behandeld met BeneFIX een klinisch relevante remmer met een lage respons heeft ontwikkeld gedurende klinische studies en aangezien de ervaring met de antigeniciteit van recombinante factor IX nog steeds beperkt is, moeten patiënten die met BeneFIX worden behandeld nauwkeurig worden gevolgd om de ontwikkeling van factor IX-remmers na te gaan die moeten worden getitreerd in Bethesda-eenheden door gebruik te maken van de daarvoor bestemde biologische testen.

Er zijn meldingen in de wetenschappelijke literatuur die een verband aantonen tussen het voorkomen van een factor IX-remmer en allergische reacties. Patiënten die allergische reacties ondervinden moeten dan ook worden gecontroleerd op de aanwezigheid van een remmer. Er moet worden opgemerkt dat patiënten met factor IX-remmers een verhoogd risico kunnen lopen op anafylaxie bij daaropvolgende hernieuwde toediening van factor IX. De preliminaire informatie suggereert dat er een relatie kan bestaan tussen de aanwezigheid van aanzienlijke deletiemutaties in een factor IX-gen van een patiënt en een verhoogd risico op de vorming van een remmer en het optreden van acute overgevoelighedsreacties. Patiënten van wie bekend is dat zij aanzienlijke deletiemutaties van het factor IX-gen hebben dienen nauwlettend geobserveerd te worden op verschijnselen en symptomen van acute overgevoelighedsreacties, met name tijdens de vroege fases van eerste blootstelling aan het product.

Als gevolg van het risico op allergische reacties met factor IX-concentraten moeten de initiële toedieningen van factor IX, volgens het oordeel van de behandelende arts, worden uitgevoerd onder medisch toezicht daar waar de juiste medische behandeling voor allergische reacties kan worden gegeven.

Trombose

Hoewel BeneFIX alleen factor IX bevat, moet het risico op trombose en diffuse intravasale stolling (DIS) worden onderkend. Aangezien het gebruik van concentraten van factor IX-complexen historisch werd geassocieerd met de ontwikkeling van trombo-embolische complicaties, kan het gebruik van producten die factor IX bevatten mogelijk gevaarlijk zijn bij patiënten die tekenen vertonen van fibrinolyse en bij patiënten met diffuse intravasale stolling (DIS). Gezien het potentiële risico op trombotische complicaties, moet klinische controle op vroege tekenen van trombotische coagulopathie en verbruikcoagulopathie met de daarvoor bestemde biologische testen worden ingesteld bij de toediening van dit product aan patiënten met een leveraandoening, postoperatieve patiënten, pasgeborenen of patiënten die risico lopen op trombotische voorvallen of DIS. In elk van deze situaties moet het voordeel van een behandeling met BeneFIX worden afgewogen tegen het risico op deze complicaties.

De veiligheid en werkzaamheid van BeneFIX toegediend door middel van continue infusie zijn niet vastgesteld (zie ook rubrieken 4.2 en 4.8). Er zijn postmarketingmeldingen geweest van trombotische voorvallen, inclusief levensbedreigend vena cava superior (VCS)-syndroom bij zieke neonaten in

kritieke toestand, terwijl zij continue infusie met BeneFIX kregen via een centraal veneuze katheter (zie ook rubriek 4.8).

Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren kan substitutietherapie met FIX het cardiovasculaire risico verhogen.

Nefrotisch syndroom

Het optreden van een nefrotisch syndroom werd gemeld na een poging tot inductie van immunotolerantie bij hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers en een voorgeschiedenis van allergische reacties. De veiligheid en de werkzaamheid van BeneFIX om immunotolerantie te induceren, werden niet vastgesteld.

Speciale populaties

Er zijn onvoldoende gegevens bekend uit klinische onderzoeken met BeneFIX over de behandeling van patiënten die niet eerder behandeld werden (*Previously Untreated Patients*, PUP's).

Natriumgehalte

Na reconstitutie bevat BeneFIX 0,2 mmol natrium (4,6 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt en de dosering van BeneFIX kunnen patiënten meerdere injectieflacons toegediend krijgen. Hiermee dient rekening gehouden te worden als de patiënt een natriumarm dieet volgt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van producten met humane coagulatiefactor IX (rDNA) met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren met factor IX uitgevoerd. Op basis van het zeldzame optreden van hemofilie B bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor IX tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Daarom mag factor IX uitsluitend worden toegediend tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding indien hiervoor een duidelijke indicatie bestaat.

Het effect van BeneFIX op de vruchtbaarheid is niet vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BeneFIX heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder mogelijk angio-oedeem, brandend gevoel en stekend gevoel op de infusieplaats, rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten (netelroos), hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling) zijn waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock). In sommige gevallen hebben deze reacties zich ontwikkeld tot ernstige anafylaxie en kwamen deze voor qua tijdstip in nauwe samenhang met de ontwikkeling van factor IX-remmers (zie ook rubriek 4.4). Nefrotisch syndroom is gemeld na een poging tot inductie van immunotolerantie bij hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers en een voorgeschiedenis van allergische reacties.

Zeer zelden is ontwikkeling van antilichamen tegen hamstereiwitten met daaraan gerelateerde overgevoeligheidsreacties waargenomen.

Patiënten met hemofilie B kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) ontwikkelen tegen factor IX. Indien dergelijke remmers zich ontwikkelen, zal de toestand zich manifesteren als een onvoldoende klinische reactie. In dergelijke gevallen wordt aanbevolen contact op te nemen met een gespecialiseerd centrum voor hemofilie.

Er is een potentieel risico op trombo-embolische episoden na toediening van factor IX-producten, zie rubriek 4.4.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

In de tabel hieronder wordt de indeling volgens de MedDRA-systeem/orgaanclassificatie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm) gevolgd. De frequenties zijn vastgesteld volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). In de tabel staan bijwerkingen die zijn gemeld in de klinische onderzoeken met eerder behandelde patiënten en die zijn vastgesteld gedurende gebruik na het op de markt brengen. De frequenties zijn gebaseerd op bijwerkingen welke, ongeacht de causaliteit, tijdens gepoolde klinische onderzoeken met 224 personen optraden.

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Cellulitis op infusieplaats ^a	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Factor IX- remmers ^b	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid ^c		Anafylactische reactie*
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ^d	Duizeligheid; Dysgeusie	Somnolentie; Tremor	
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornis- sen ^e	
Hartaandoeningen			Tachycardie ^f	
Bloedvataandoeningen		Flebitis; overmatig blozen ^g	Hypotensie ^h	Vena cava superior- syndroom ^{i,*} ; diepe veneuze trombose*; trombose*; tromboflebitis*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten ^j			
Maagdarmsstelselaandoeningen		Braken; misselijkheid		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag ^k ; urticaria		
Nier- en urine-wegaandoeningen			Nierinfarct ^l	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Onaangenaam gevoel op de borst ^o ; reactie op de infusieplaats ⁿ ; pijn op de infusieplaats ^m		Onvoldoende therapeutische respons*
Onderzoeken				Onvoldoende factor IX recuperatie ^{p, *}

* Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen

^a waaronder cellulitis

^b voorbijgaande vorming van remmers met lage titer

^c waaronder geneesmiddelenovergevoeligheid, angio-oedeem, bronchospasme, piepende ademhaling, dyspneu en laryngospasme

^d waaronder migraine, sinushoofdpijn

^e waaronder flikkerscotoom en wazig zien

^f waaronder verhoogde hartfrequentie, sinustachycardie

^g waaronder opvliegers, het heet hebben, warme huid

^h waaronder verlaagde bloeddruk

ⁱ vena cava superior (VCS)-syndroom bij zieke pasgeborenen in kritieke toestand, terwijl zij continue infusie met BeneFIX kregen via een centraal veneuze katheter

^j waaronder productieve hoest

^k waaronder vlekkerige uitslag, papulaire uitslag, maculo-papulaire uitslag

^l ontwikkeld bij een patiënt positief voor antilichamen tegen hepatitis C 12 dagen na toediening van een dosis BeneFIX vanwege een bloedingsepisode.

^m waaronder pijn op de injectieplaats, ongemak op de infusieplaats

ⁿ waaronder pruritus op infusieplaats, erytheem op infusieplaats

^o waaronder pijn op de borst en een beklemd gevoel op de borst

^p Dit is een letterlijke term. Er is geen voorkeursterm volgens MedDRA 17.1 teruggevonden.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Overgevoeligheid/allergische reacties

Indien er een vermoedelijke overgevoeligheidsreactie optreedt waarvan wordt gedacht dat deze gerelateerd is aan de toediening van BeneFIX, zie rubrieken 4.2 en 4.4.

Ontwikkeling van remmers

Een klinisch relevante remmer met een lage respons werd ontdekt bij 1 van de 65 BeneFIX-patiënten (waaronder 9 patiënten die alleen aan de chirurgische studie deelnamen) die eerder uit plasma verkregen producten hadden ontvangen. Deze patiënt kon verder worden behandeld met BeneFIX zonder anamnestiche verhoging van remmers of anafylaxie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Allergische reacties kunnen bij kinderen vaker optreden dan bij volwassenen.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar die informatie geven over de incidentie van remmers bij PUP's (zie ook rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering gerapporteerd met producten met recombinante coagulatiefactor IX.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihaemorrhagica, bloedcoagulatiefactor IX; ATC-code: B02BD04

Werkingsmechanisme

BeneFIX bevat recombinante coagulatiefactor IX, (nonacog alfa). Recombinante coagulatiefactor IX is een glycoproteïne bestaande uit één enkele keten met een geschatte moleculaire massa van 55.000 Dalton. Het behoort tot de familie van de serineproteasen van vitamine K-afhankelijke coagulatiefactoren. Recombinante coagulatiefactor IX is een eiwitgeneesmiddel op basis van recombinant DNA dat structurele en functionele eigenschappen bezit die vergelijkbaar zijn met de endogene factor IX. Factor IX wordt geactiveerd door het factor VII/weefselfactorcomplex in de extrinsieke route alsook door factor XIa in de intrinsieke coagulatieroute. De geactiveerde factor IX, in combinatie met de geactiveerde factor VIII, activeert factor X. Dit resulteert uiteindelijk in de conversie van protrombine in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine waardoor een stolsel kan worden gevormd. De factor IX-activiteit is afwezig of erg gereduceerd bij patiënten met hemofilie B en een substitutietherapie kan noodzakelijk zijn.

Farmacodynamische effecten

Hemofilie B is een erfelijke, geslachtsgebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van verlaagde factor IX-niveaus en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de plasmaniveaus van factor IX verhoogd, waardoor de factor IX-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk worden gecorrigeerd.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheidsanalyse in studie 3090A1-301-WW was gebaseerd op 22 beoordeelbare patiënten op een profylactisch regime onder wie 4 on-demand patiënten die kortstondig overstapten op profylaxe. Twee patiënten ondergingen chirurgische procedures (circumcisie en plaatsing van een port-a-katheter). Veiligheidsanalyse van 25 beoordeelbare patiënten gaf een veiligheidsprofiel weer zoals verwacht. De enige gedocumenteerde ernstige bijwerking die gerelateerd was aan BeneFIX werd gemeld bij de enige geïncludeerde PUP bij wie sprake was van overgevoeligheid en ontwikkeling van remmers.

In twee open-labelonderzoeken bleek 100 IE/kg BeneFIX eens per week veilig te zijn toegediend. De halfwaardetijd van het product (zie rubriek 5.2) en de beperkte farmacokinetische onderzoeksgegevens voor het wekelijkse regime staan echter niet toe om dit regime in het algemeen aan te bevelen voor langdurige profylaxe bij patiënten met ernstige hemofilie B.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Uit een gerandomiseerd farmacokinetisch cross-overonderzoek is gebleken dat BeneFIX, gereconstitueerd met een 0,234% natriumchlorideoplossing, farmacokinetisch equivalent is, bij een dosis van 75 IE/kg, aan het eerder op de markt gebrachte BeneFIX (gereconstitueerd met steriel water) bij 24 eerder behandelde patiënten (≥ 12 jaar). Bovendien zijn bij 23 van de betreffende patiënten de farmacokinetische parameters opnieuw opgevolgd na herhaaldelijke toediening van BeneFIX

gedurende zes maanden. Deze bleken ongewijzigd te zijn in vergelijking met de waarden die bij de initiële evaluatie werden verkregen. Een samenvatting van de farmacokinetische gegevens is weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Schattingen van de farmacokinetische parameters voor BeneFIX (75 IE/kg) bij aanvang en op maand 6 bij eerder behandelde patiënten met hemofilie B		
Parameter	Aanvang n = 24 Gemiddelde ± SD	Maand 6 n = 23 Gemiddelde ± SD
$C_{\max}$ (IE/dl)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
AUC_{∞} (IE·u/dl)	940 ± 237	923 ± 205
$t_{1/2}$ (u)	22,4 ± 5,3	23,8 ± 6,5
Cl (ml/u/kg)	8,47 ± 2,12	8,54 ± 2,04
Recovery (IE/dl per IE/kg)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18
Afkortingen: AUC_{∞} = oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve van het nulpunt tot oneindig; $C_{\max}$ = piekconcentratie; $t_{1/2}$ = plasma-eliminatiehalfwaardetijd; Cl = klaring; SD = standaarddeviatie.		

Er is een farmacokinetisch populatiemodel ontwikkeld op basis van gegevens verzameld bij 73 patiënten in de leeftijd van 7 maanden tot 60 jaar. De geschatte parameters bij gebruik van het uiteindelijke 2-compartmentenmodel worden weergegeven in tabel 2. Bij zuigelingen en kinderen was sprake van een hogere klaring, een groter distributievolume, een kortere halfwaardetijd en een lagere recovery dan bij adolescenten en volwassenen. De terminale fase is niet eenduidig bestudeerd, vanwege het ontbreken van gegevens na 24 uur bij pediatrische proefpersonen < 6 jaar oud.

Tabel 2. Gemiddelde ± SD farmacokinetische parameters op basis van individuele Bayes-schattingen uit populatiefarmacokinetische analyse					
Leeftijdsgroep (jaar)	Zuigelingen <2	Kinderen 2 tot < 6	Kinderen 6 tot < 12	Adolescenten 12 tot < 18	Volwassenen 18 tot 60
Aantal proefpersonen	7	16	1	19	30
Klaring (ml/u/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
V_{ss} (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Eliminatiehalfwaardetijd (u)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Recovery (IE/dl per IE/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van genotoxiciteit.

Er werden geen onderzoeken verricht naar carcinogeniteit, aantasting van de vruchtbaarheid en ontwikkeling van de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sucrose

Glycine

L-histidine

Polysorbaat 80

Oplosmiddel
Natriumchlorideoplossing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Uitsluitend de bijgeleverde infusieset mag worden gebruikt. Het is mogelijk dat de behandeling mislukt als gevolg van de adsorptie van humane coagulatiefactor IX aan de binnenzijde van bepaald infusiemateriaal.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Het gereconstitueerde product bevat geen conserveringsmiddel en dient onmiddellijk gebruikt te worden, maar niet later dan 3 uur na reconstitutie. Chemische en fysische 'in-use' stabiliteit is aangetoond voor 3 uur bij temperaturen tot 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE poeder in een 10 ml-injectieflacon (type I-glas) met een stop (chloorbutyl) en een flip-off zegel (aluminium) en 5 ml helder, kleurloos oplosmiddel in een voorgevulde injectiespuit (type I-glas) met een zuiger (broombutyl), een dopje (broombutyl) en een steriele flaconadapter voor reconstitutie, een steriele infusieset, twee alcoholdoekjes, een pleister en een gaasje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

BeneFIX wordt door middel van een intraveneuze infusie toegediend na reconstitutie van het gevriesdroogde poeder voor injectie met het bijgeleverde oplosmiddel (0,234% natriumchlorideoplossing) in de voorgevulde injectiespuit (zie ook rubriek 3 van de bijsluiters voor reconstitutie-instructies).

Na reconstitutie bevat BeneFIX polysorbaat-80, waarvan bekend is dat het de mate van di-(2-ethylhexyl)ftalaat- (DEHP)-extractie uit polyvinylchloride doet toenemen. Bij de bereiding en toediening van BeneFIX moet u daar rekening mee houden. Het is daarom belangrijk dat u de aanwijzingen in rubriek 4.2 nauwgezet navolgt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Aangezien het gebruik van BeneFix per continue infusie niet is onderzocht, dient BeneFix niet met infusie-oplossingen gemengd te worden of per druppelinfuus te worden toegediend.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/047/004

EU/1/97/047/005

EU/1/97/047/006

EU/1/97/047/009

EU/1/97/047/007

EU/1/97/047/008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 1997

Datum van laatste verlenging: 20 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING
EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover MA 01810
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Wyeth Farma S.A
Autovia del Norte. A-1, Km. 23. Desvio Algete, Km. 1, 28700 San Sebastian de los Reyes, Madrid
Spanje

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BeneFIX 250 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

BeneFIX 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

BeneFIX 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

BeneFIX 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

BeneFIX 2000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

BeneFIX 3000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Nonacog alfa (recombinante coagulatiefactor IX)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 250 IE nonacog alfa (ongeveer 50 IE/ml na reconstitutie).

1 injectieflacon: 500 IE nonacog alfa (ongeveer 100 IE/ml na reconstitutie).

1 injectieflacon: 1000 IE nonacog alfa (ongeveer 200 IE/ml na reconstitutie).

1 injectieflacon: 1500 IE nonacog alfa (ongeveer 300 IE/ml na reconstitutie).

1 injectieflacon: 2000 IE nonacog alfa (ongeveer 400 IE/ml na reconstitutie).

1 injectieflacon: 3000 IE nonacog alfa (ongeveer 600 IE/ml na reconstitutie).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sucrose, glycine, L-histidine, natriumchloride en polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met 250 IE nonacog alfa

1 injectieflacon met 500 IE nonacog alfa

1 injectieflacon met 1000 IE nonacog alfa

1 injectieflacon met 1500 IE nonacog alfa

1 injectieflacon met 2000 IE nonacog alfa

1 injectieflacon met 3000 IE nonacog alfa

1 voorgevulde injectiespuit met 5 ml oplosmiddel

1 steriele flaconadapter voor reconstitutie

1 steriele infusieset

2 alcoholdoekjes
1 pleister
1 gaasje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, enkel voor eenmalige toediening.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik voor reconstitutie alleen de voorgevulde injectiespuit met oplosmiddel uit de verpakking.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Onmiddellijk gebruiken of binnen 3 uur na reconstitutie.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/047/004
EU/1/97/047/005
EU/1/97/047/006
EU/1/97/047/009
EU/1/97/047/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

BeneFIX 250

BeneFIX 500

BeneFIX 1000

BeneFIX 1500

BeneFIX 2000

BeneFIX 3000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACONETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

BeneFIX 250 IE poeder voor oplossing voor injectie

BeneFIX 500 IE poeder voor oplossing voor injectie

BeneFIX 1000 IE poeder voor oplossing voor injectie

BeneFIX 1500 IE poeder voor oplossing voor injectie

BeneFIX 2000 IE poeder voor oplossing voor injectie

BeneFIX 3000 IE poeder voor oplossing voor injectie

Nonacog alfa (recombinante coagulatiefactor IX)
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor eenmalige injectie.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot:

Zie voorkant etiket (Lot, Exp.)

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 IE

500 IE

1000 IE

1500 IE

2000 IE

3000 IE

6. OVERIGE

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik voor reconstitutie alleen de voorgevulde injectiespuit uit de verpakking.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SPUIT MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor BeneFIX

Voor intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Gebruik de volledige inhoud.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot

Pfizer Europe MA EEIG

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Bevat 5 ml 0,234% natriumchlorideoplossing voor injectie

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BeneFIX 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
BeneFIX 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
BeneFIX 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
BeneFIX 1500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
BeneFIX 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
BeneFIX 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
nonacog alfa (recombinante coagulatiefactor IX)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BeneFIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BeneFIX en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

BeneFIX is een injecteerbaar stollings- (coagulatie-)factor-IX-product dat wordt geproduceerd door recombinant DNA-technologie. De werkzame stof in BeneFIX is nonacog alfa. Mensen die geboren worden met hemofilie B (Christmas-ziekte) hebben te weinig factor IX om bloedingen te kunnen stoppen. BeneFIX vervangt factor IX bij hemofilie-B-patiënten zodat hun bloed kan stollen.

BeneFIX wordt gebruikt ter behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie B (aangeboren factor-IX-deficiëntie) in alle leeftijdsgroepen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor hamstereiwitten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.
- Raadpleeg onmiddellijk uw arts indien de bloeding niet stopt zoals verwacht.
- Allergische reacties kunnen worden waargenomen. Het product kan sporen van hamstereiwitten bevatten (zie “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”). Mogelijk levensbedreigende

anafylactische reacties (ernstige allergische reacties) zijn opgetreden bij gebruik van factor-IX-producten, waaronder BeneFIX. Vroege tekenen van allergische reacties omvatten ademhalingsproblemen, kortademigheid, zwelling, galbulten (netelroos), jeuk, galbulten (netelroos) over het hele lichaam, gevoel van beklemming op de borst, piepende ademhaling, een te lage bloeddruk, wazig zien en anafylaxie (ernstige overgevoeligheidsreactie die moeilijk slikken en/of ademen, een rood gezwollen gezicht en/of handen kan veroorzaken).

- Indien er zich allergische of anafylactische reacties voordoen, **moet de toediening van BeneFIX onmiddellijk worden stopgezet, en moet onmiddellijk een arts of de spoedeisende hulp worden geraadpleegd, of onmiddellijk andere spoedeisende medische hulp worden gezocht.** In geval van ernstige allergische reacties moet het instellen van een andere behandeling worden overwogen.
- Antilichamen die de stollingsactiviteit neutraliseren (remmers) worden soms waargenomen bij patiënten die eerder behandeld zijn met producten die factor IX bevatten. Net als bij alle andere producten die factor IX bevatten, moet u daarom echter tijdens de behandeling met BeneFIX nauwlettend worden gecontroleerd op de ontwikkeling van factor-IX-remmers.
- Er zijn meldingen in de wetenschappelijke literatuur die een verband aantonen tussen het optreden van een factor-IX-remmer en allergische reacties. Indien u allergische reacties ondervindt, zoals hierboven beschreven, dient u te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van een remmer. Er moet worden opgemerkt dat patiënten met een factor-IX-remmer een verhoogd risico kunnen lopen op anafylaxie bij nieuwe toediening van factor IX.
- De productie van factor IX in het lichaam wordt geregeld door het factor-IX-gen. Bij patiënten die specifieke mutaties (verandering in het genetisch materiaal) van hun factor-IX-gen hebben, zoals een aanzienlijke deletie (verlies van een stukje van een chromosoom), kan het waarschijnlijker zijn dat zij een remmer tegen factor IX ontwikkelen en/of allergische reacties ervaren. Daarom, wanneer bekend is dat u een dergelijke mutatie heeft, zal uw arts u mogelijk nauwlettend observeren op tekenen van een allergische reactie, met name wanneer u voor het eerst begint met het toedienen van BeneFIX.
- Als gevolg van het risico op allergische reacties met factor-IX moet uw eerste toediening van BeneFIX worden uitgevoerd onder medisch toezicht daar waar de juiste medische behandeling voor allergische reacties kan worden geboden.
- Zelfs bij afwezigheid van een factor-IX-remmer kunnen hogere doses van BeneFIX nodig zijn dan de doses die nodig zijn voor andere van plasma afgeleide factor-IX-producten die u mogelijk eerder gebruikt heeft. Er moet dan ook een nauwkeurige controle van de factor-IX-plasma-activiteit (dat het vermogen van uw bloed meet om stolsels te vormen) worden uitgevoerd om de doses juist te kunnen aanpassen. Indien de bloeding niet onder controle kan worden gebracht met de aanbevolen dosis, moet u uw arts raadplegen.
- Indien u lijdt aan een lever- of hartaandoening of indien u recent een operatie heeft ondergaan, bestaat er een verhoogd risico op complicaties bij de bloedstolling.
- Na toediening van hoge doses van plasma afgeleide stollingsfactor IX aan hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers en een voorgeschiedenis van allergische reacties, is het optreden van een aandoening van de nieren gemeld (nefrotisch syndroom).
- Er zijn niet genoeg gegevens bekend uit klinische onderzoeken over de behandeling van patiënten die niet eerder behandeld werden met BeneFIX (patiënten die nog nooit een infusie met stollingsfactor IX hebben gekregen).
- Het wordt aanbevolen dat u, telkens wanneer u BeneFIX gebruikt, de naam en het partijnummer van het product noteert. U kunt één van de verwijderbare etiketten van de injectieflacon

gebruiken om het partijnummer in uw dagboek te noteren of om eventuele bijwerkingen te melden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BeneFIX nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Dan mag u BeneFIX alleen gebruiken op specifieke instructie van uw arts. Men weet niet of BeneFIX schade kan toebrengen aan het ongeboren kind wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Uw arts kan u aanraden om de behandeling met BeneFIX stop te zetten als u borstvoeding geeft of zwanger wordt.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

BeneFIX heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

BeneFIX bevat natrium

Na reconstitutie bevat BeneFIX 0,2 mmol natrium (4,6 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de dosis BeneFIX kunt u echter meerdere injectieflacons toegediend krijgen. Hiermee dient rekening gehouden te worden als u een natriumarm dieet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal beslissen welke dosis BeneFIX u zal krijgen. Deze dosis en de duur van de behandeling zullen afhangen van uw individuele behoefte aan factor-IX-vervangingsbehandeling en van hoe snel uw lichaam factor IX verbruikt, wat regelmatig moet worden gecontroleerd. U zult mogelijk een verschil opmerken in de dosis die u ontvangt wanneer u overschakelt van een van plasma afgeleid factor-IX-product op BeneFIX.

Uw arts kan beslissen om de dosis BeneFIX die u krijgt toegediend gedurende de behandeling te veranderen.

Reconstitutie en toediening:

De hierna vermelde aanwijzingen gelden als richtlijn voor de reconstitutie en de toediening van BeneFIX. Patiënten moeten de specifieke aanwijzingen voor venapunctie volgen zoals aangegeven door hun arts.

BeneFIX wordt toegediend door middel van intraveneuze (IV) infusie na reconstitutie van het poeder voor injectie met het bijgeleverde oplosmiddel (een natriumchloride (zout) oplossing) in de voorgevulde injectiespuit.

Was altijd uw handen vóór u de volgende procedures uitvoert. Tijdens de reconstitutieprocedure moet een aseptische techniek (dit betekent schoon en ziektekiemvrij) worden gebruikt.

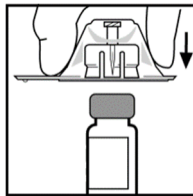
Reconstitutie:

BeneFIX zal worden toegediend door middel van intraveneuze (IV) infusie na reconstitutie met een steriel oplosmiddel voor injectie.

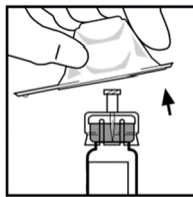
1. Laat de flacon met gevriesdroogd BeneFIX en de voorgevulde injectiespuit met oplosmiddel op kamertemperatuur komen.
2. Verwijder het plastic flip-off dopje van de BeneFIX flacon zodat het midden van de rubberen stop zichtbaar wordt.



3. Veeg de bovenkant van de flacon schoon met het bijgeleverde alcoholdoekje, of gebruik een andere antiseptische vloeistof en laat het drogen. Na het reinigen de rubberen stop niet meer met uw hand aanraken en geen ander oppervlak laten raken.
4. Trek de bovenkant van de heldere plastic verpakking van de flaconadapter af. Haal de adapter niet uit de verpakking.
5. Plaats de flacon op een vlak oppervlak. Plaats de flaconadapter, terwijl deze nog in de verpakking zit, over de flacon. Duw de verpakking stevig naar beneden totdat de adapter op z'n plaats klikt op de bovenkant van de flacon en de punt van de adapter door de flaconstop heen steekt.

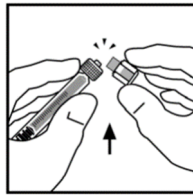


6. Haal de verpakking van de adapter af en gooi de verpakking weg.

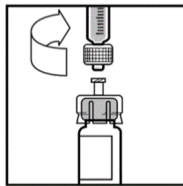


7. Bevestig de zuiger op de injectiespuit met oplosmiddel door stevig aan te duwen en draaien.
8. Verwijder het beschermende plastic dopje van de tip van de injectiespuit met oplosmiddel door het dopje langs de perforatie te breken. Dit doet u door het dopje naar boven en beneden te buigen totdat de perforatie wordt gebroken. Raak de binnenkant van het dopje of de tip van de injectiespuit niet aan. Het kan nodig zijn om het dopje weer terug te plaatsen (als de

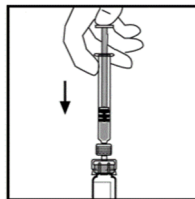
gereconstitueerde BeneFIX-oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt), zet het dopje daarom aan de kant door het ondersteboven neer te zetten.



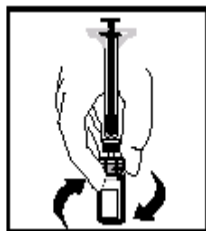
9. Plaats de flacon op een vlak oppervlak. Bevestig de injectiespuit met oplosmiddel op de flaconadapter door de tip van de injectiespuit in de adapteropening te steken en de injectiespuit hard te duwen en met de klok mee te draaien totdat de verbinding stevig vastzit.



10. Duw de zuiger langzaam naar beneden om al het oplosmiddel in de BeneFIX flacon te injecteren.



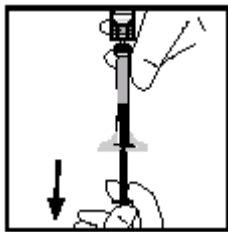
11. Draai de flacon, terwijl de spuit nog steeds aan de adapter vastzit, voorzichtig rond totdat het poeder opgelost is.



12. De uiteindelijke oplossing dient voor toediening op het oog geïnspecteerd te worden op fijne deeltjes. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Let op: Als u meer dan één flacon met BeneFIX per infusie gebruikt, dient elke flacon volgens bovenstaande instructies gereconstitueerd te worden. De injectiespuit dient te worden verwijderd, terwijl de adapter op z'n plaats blijft, en een afzonderlijke grote 'luer-lock' spuit (een hulpmiddel dat de spuit met de flacon verbindt) kan gebruikt worden om de gereconstitueerde inhoud van elke flacon op te trekken.

13. Draai de flacon ondersteboven terwijl u zich ervan verzekert dat de zuiger nog steeds geheel ingedrukt is. Trek dan langzaam alle oplossing terug in de injectiespuit.



14. Maak de injectiespuit los van de flaconadapter door voorzichtig te trekken en de spuit tegen de klok in te draaien. Gooi de flacon met de adapter er nog aan weg.

Let op: Als de oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, dient het dopje voorzichtig op de injectiespuit teruggeplaatst te worden. Raak de tip van de injectiespuit of de binnenkant van het dopje niet aan.

BeneFIX moet onmiddellijk of binnen de 3 uur na reconstitutie worden toegediend. De gereconstitueerde oplossing kan vóór de toediening bij kamertemperatuur worden bewaard.

Toediening (intraveneuze injectie):

BeneFIX moet worden toegediend door gebruik te maken van de bijgeleverde voorgevulde injectiespuit met oplosmiddel of een enkele steriele plastic 'luer-lock' wegwerpspuit. Bovendien moet de oplossing uit de flacon worden teruggetrokken door gebruik te maken van de flaconadapter.

BeneFIX dient intraveneus geïnjecteerd te worden gedurende enkele minuten. Uw arts kan uw aanbevolen infusiesnelheid veranderen om de infusie comfortabeler te maken.

Er zijn meldingen geweest van samenklontering (agglutinatie) van rode bloedcellen in de infuusslang/spuit tijdens de toediening van BeneFIX. Er zijn in relatie tot deze meldingen geen bijwerkingen gemeld. Om de mogelijkheid van agglutinatie te minimaliseren, is het belangrijk om de hoeveelheid bloed die de infuusslang in gaat, te beperken. Er dient geen bloed in de injectiespuit te komen. Indien samenklontering van rode bloedcellen in de infuusslang/spuit waargenomen wordt, gooit u alle gebruikte materiaal (infuusslang, spuit en BeneFIX-oplossing) weg en hervat u de toediening met een nieuwe verpakking.

Aangezien het gebruik van BeneFIX in een continu infuus (druppel) niet is onderzocht, mag BeneFIX niet worden gemengd met infusieoplossingen of worden toegediend in een continu infuus.

Gelieve alle niet-gebruikte oplossingen, lege injectieflacons en gebruikte naalden en spuiten weg te gooien in een container die bestemd is voor het wegwerpen van afval dat andere personen zou kunnen verwonden indien het niet op de geschikte manier wordt behandeld.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Gelieve onmiddellijk uw arts op de hoogte te stellen indien u meer BeneFIX injecteert dan uw arts u had aanbevolen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van BeneFIX zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Overgevoeligheid/allergische reacties

Allergie-achtige overgevoeligheidsreacties kunnen worden waargenomen met BeneFIX, waaronder het opzwellen van het gezicht of de keel, brandend en stekend gevoel op de infusieplaats, rillingen, overmatig blozen, jeuk, hoofdpijn, galbulten (netelroos), lage bloeddruk, slaapzucht (lethargie), misselijkheid, rusteloosheid, snelle hartslag, gevoel van beklemming op de borstkas, tintelingen, braken, piepende ademhaling. In sommige gevallen hebben deze reacties zich ontwikkeld tot ernstige anafylaxie. Allergische reacties kunnen voorkomen in samenhang met de ontwikkeling van factor-IX-remmers (zie ook “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Deze reacties zijn mogelijk levensbedreigend. Indien er zich allergische/anafylactische reacties voordoen, **moet u de toediening van BeneFIX onmiddellijk stopzetten en moet u onmiddellijk uw arts raadplegen of dringende medische hulp zoeken**. De vereiste behandeling hangt af van de aard en de ernst van de bijwerkingen (zie ook “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Ontwikkeling van remmers

Patiënten met hemofilie B kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor IX ontwikkelen. Als u dergelijke remmers ontwikkelt, kan een teken daarvan zijn dat de hoeveelheid BeneFIX die normaal nodig is om een bloeding te stoppen hoger wordt, of dat u na behandeling met BeneFIX blijft bloeden. In dergelijke gevallen wordt het aanbevolen contact op te nemen met een gespecialiseerd centrum voor hemofilie. Uw arts zal u mogelijk willen controleren op de ontwikkeling van remmers (zie ook “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Het optreden van een nierstoornis werd gemeld na de toediening van hoge doses van plasma afgeleide factor IX voor het opwekken van immunotolerantie bij hemofilie-B-patiënten met factor-IX-remmers en een voorgeschiedenis van allergische reacties (zie ook “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Trombotische voorvallen

BeneFIX kan het risico op trombose (abnormale bloedstolsels) in uw lichaam vergroten als u risicofactoren heeft voor het ontwikkelen van bloedstolsels, inclusief een aanwezig zijnde veneuze katheter. Er zijn meldingen geweest van ernstige bloedstolselvorming, inclusief levensbedreigende bloedstolsels bij zieke babies in kritieke toestand terwijl zij BeneFIX als continue infusie kregen via een centraal veneuze katheter. Gevallen van perifere tromboflebitis (pijn en roodheid van de aderen) en diepe veneuze trombose (bloedstolsels in de ledematen) zijn ook gemeld; in de meeste van deze gevallen werd BeneFIX toegediend via een continu infuus, wat geen goedgekeurde wijze van toediening is.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- Hoofdpijn
- Hoesten
- Koorts

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- Overgevoeligheid/allergische reacties
- Duizeligheid, veranderde smaak
- Flebitis (pijn en roodheid van de aderen), overmatig blozen

- Braken, misselijkheid
- Huiduitslag, galbulten (netelroos)
- Ongemak op de borst (waaronder pijn op de borst)
- Reacties op de infusieplaats (waaronder jeuk en roodheid op de infusieplaats), pijn en ongemak op de infusieplaats

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

- Ontwikkeling van neutraliserende antilichamen (remmers)
- Cellulitis op de infusieplaats (pijn en roodheid van de huid)
- Slaperigheid, beven
- Gezichtsstoornissen (waaronder wazig zien, het verschijnen van vlekken/lichtflitsen)
- Snelle hartslag, lage bloeddruk
- Nierinfarct (onderbreking van de bloedtoevoer naar de nier)

Bijwerkingen met onbekende frequentie (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Anafylactische reactie
- Trombotische voorvallen (abnormale bloedstolsels)
- Gebrek aan respons op de behandeling (het niet kunnen stoppen of voorkomen van bloedingsepisodes)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de flacon. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

BeneFIX moet bewaard worden beneden 30°C en moet worden gebruikt vóór de houdbaarheidsdatum die op het etiket staat vermeld.

Niet in de vriezer bewaren om beschadiging aan de voorgevulde injectiespuit te voorkomen.

De gereconstitueerde oplossing onmiddellijk gebruiken, of binnen 3 uur na reconstitutie.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing niet helder of kleurloos is.

Voor reconstitutie alleen de voorgevulde injectiespuit uit de verpakking gebruiken. Voor toediening kunnen andere steriele wegwerpinjectiespuiten worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nonacog alfa (recombinante coagulatiefactor IX). Elke flacon met BeneFIX bevat nominaal 250, 500, 1000, 1500, 2000 of 3000 IE nonacog alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, glycine, L-histidine, polysorbaat 80. Een oplosmiddel (0,234% natriumchlorideoplossing) wordt ook meegeleverd voor reconstitutie.
- Na reconstitutie met het meegeleverde oplosmiddel (0,234% natriumchlorideoplossing), bevat elke flacon 50, 100, 200, 300, 400 of 600 IE/ml (zie tabel 1).

Tabel 1. Sterkte van BeneFIX per ml bereide oplossing

Hoeveelheid BeneFIX per injectieflacon	Hoeveelheid BeneFIX per 1 ml bereide oplossing voor injectie
250 IE	50 IE
500 IE	100 IE
1000 IE	200 IE
1500 IE	300 IE
2000 IE	400 IE
3000 IE	600 IE

Hoe ziet BeneFIX eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BeneFIX wordt geleverd als een poeder voor injectie in een glazen flacon en een oplosmiddel in een voorgevulde injectiespuit.

De verpakking bevat:

- één flacon met BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 of 3000 IE poeder
- één voorgevulde injectiespuit met oplosmiddel, 5 ml steriele 0,234% natriumchlorideoplossing voor injectie voor reconstitutie, met één zuiger
- één steriele flaconadapter voor reconstitutie
- één steriele infusieset
- twee alcoholdoekjes
- één pleister
- één gaasje

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Wyeth Farma S.A
Autovia del Norte. A-1, Km. 23. Desvio Algete, Km. 1, 28700 San Sebastian de los Reyes, Madrid
Spanje

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.