

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nonafact 100 IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nonafact bevat 100 IE/ml (500 IE/5 ml of 1000 IE/10 ml) menselijke stollingsfactor IX na oplossen in respectievelijk 5 ml of 10 ml water voor injecties.

Elke flacon bevat 500 IE of 1000 IE menselijke stollingsfactor IX.

Het gehalte (IE) is bepaald met behulp van een methode die gelijkwaardig is aan de methode die beschreven staat in de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van Nonafact is minimaal 200 IE/mg eiwit.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Instellen van de behandeling dient te geschieden onder de supervisie van een specialist met ervaring in de behandeling van hemofilie.

De dosis en de duur van de substitutietherapie hangen af van de ernst van de factor IX-deficiëntie. Andere bepalende factoren zijn de plaats en de ernst van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal toegediende eenheden factor IX wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), en is gerelateerd aan de vigerende Internationale Standaard voor factor IX-concentraat die is goedgekeurd door de WHO. De factor IX-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal menselijk plasma) of in Internationale Eenheden (gerelateerd aan een internationale standaard voor factor IX in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor IX-activiteit is gerelateerd aan de hoeveelheid factor IX in de Internationale Standaard voor factor II, VII, IX en X in menselijk plasma (goedgekeurd door de WHO). Deze hoeveelheid komt bij benadering overeen met de hoeveelheid factor IX in één ml normaal menselijk plasma. De berekening van de benodigde dosis factor IX is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor IX per kg lichaamsgewicht de plasma factor IX-activiteit met 1,1 % van de normale activiteit verhoogt. De benodigde dosis kan worden bepaald met de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden = lichaamsgewicht (kg) x gewenste verhoging van factor IX (%) (IE/dl) x 0,9

De hoeveelheid die toegediend moet worden en de frequentie van de toediening moeten altijd bepaald worden aan de hand van de klinische effectiviteit in de individuele patiënt. Factor IX-producten behoeven zelden meer dan één keer per dag te worden toegediend.

In het geval van de volgende met bloedingen in verband staande gebeurtenissen, mag de factor IX-activiteit niet onder het gegeven plasma activiteitsniveau komen (in % van normaal of IE/dl) in de overeenkomstige periode. De volgende tabel kan gebruikt worden bij het bepalen van doseringen bij bloedingen en chirurgische ingrepen:

Ernst van de bloeding / Type chirurgische ingreep	Gewenst factor IX-niveau (%) (IE/dl)	Doseringsinterval (uren)/Duur van de behandeling (dagen)
Bloedingen		
Beginnende bloeding in gewrichten, bloedingen in spieren of bloedingen in de mondholte	20-40	Herhaal iedere 24 uur. Ten minste 1 dag, of tot de bloedingsepisode op geleide van pijn is verdwenen of tot adequate wondgenezing.
Doorzettende bloeding in gewrichten, spierbloeding of haematoom	30-60	Herhaal infusie iedere 24 uur gedurende 3-4 dagen of totdat de pijn en acute handicap verdwenen zijn.
Levensbedreigende bloedingen	60-100	Herhaal infusie iedere 8 tot 24 uur totdat de bedreigende situatie is verdwenen.
Chirurgische ingreep		
<i>Klein</i> inclusief tandextracties	30-60	Iedere 24 uur. Ten minste 1 dag, of tot adequate wondgenezing.
<i>Groot</i>	80-100 (voor en na de ingreep)	Herhaal infusie iedere 8-24 uur tot adequate wondgenezing, gevolgd door therapie gedurende ten minste nog 7 dagen om een factor IX-activiteit van 30 % tot 60 % (IE/dl) te handhaven.

Geadviseerd wordt om gedurende de behandeling de factor IX-spiegel te bepalen teneinde de dosis en de frequentie van herhaalde infusies vast te kunnen stellen. Met name bij grote chirurgische ingrepen is een nauwkeurige monitoring van de substitutietherapie met behulp van stollingsonderzoek (factor IX-activiteit van plasma) onontbeerlijk. Individuele patiënten kunnen verschillen in respons op het toegediende factor IX, waarbij verschillende waarden van de *in vivo* opbrengst en halfwaardetijd kunnen optreden.

Voor een langdurige profylaxe van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie B kunnen doses van 20 tot 40 IE factor IX per kg lichaamsgewicht worden gegeven met een interval van 3 tot 4 dagen. In sommige gevallen, met name bij jongere patiënten, kunnen kortere doseerintervallen of hogere doseringen nodig zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nonafact bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er

zijn onvoldoende onderzoekgegevens beschikbaar om het gebruik van Nonafact in kinderen jonger dan 6 jaar te adviseren.

Patiënten dienen gevolgd te worden op de ontwikkeling van remmers tegen factor IX. Wanneer de verwachte plasma factor IX-activiteit niet wordt bereikt of als een bloeding niet onder controle kan worden gebracht met een geschikte dosis, dan dient een bepaling te worden uitgevoerd teneinde vast te stellen of remmers tegen factor IX aanwezig zijn. Bij patiënten met een hoge remmerspiegel is het mogelijk dat factor IX-therapie niet effectief is en dienen andere therapieën te worden overwogen. De behandeling van deze patiënten dient te worden uitgevoerd door artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met hemofilie, zie ook 4.4.

Wijze van toediening

Het product dient intraveneus te worden toegediend. Het wordt aanbevolen om niet meer dan 2 ml/min toe te dienen. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één of meer van de hulpstoffen;
- Overgevoeligheid voor muizeneiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij alle intraveneuze eiwitproducten kunnen allergische overgevoelighedsreacties voorkomen. Het product bevat sporen van muizeneiwit. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de voortekenen van mogelijke overgevoelighedsreacties zoals urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. Indien een dergelijke reactie optreedt dient geadviseerd te worden de behandeling direct te staken en contact met de arts te zoeken. In geval van shock dienen de geldende medische richtlijnen voor shockbehandeling gevolgd te worden.

Aangezien het gebruik van factor IX-complexconcentraten historisch gezien in verband werd gebracht met het optreden van trombo-embolische complicaties -dit risico is groter bij minder zuivere producten- kan het gebruik van factor IX-producten potentieel gevaarlijk zijn voor patiënten met verschijnselen van fibrinolyse en voor patiënten met diffuse intravasale stolling (DIC). In verband met het potentiële risico op complicaties samenhangend met trombose dienen patiënten onder medisch toezicht gesteld te worden, hierbij gebruikmakend van geschikte biologische testmethoden, om vroegtijdige symptomen van trombose of verbruikscoagulopathie te herkennen wanneer dit product wordt toegediend aan patiënten met leverziekten, post-operatiepatiënten, pasgeborenen of patiënten met een verhoogd risico op trombose of DIC. In elk van deze gevallen moet het potentiële voordeel van behandeling met Nonafact afgewogen worden tegen het risico van deze complicaties.

Standaardmaatregelen ter preventie van infecties door het gebruik van uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen omvatten selectie van donors, het testen van individuele donaties en plasmapools voor specifieke markers van infectie en het toepassen van effectieve productiestappen voor de inactivatie/verwijdering van virussen. Desondanks kan bij het toedienen van uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen de mogelijkheid op overdracht van besmettelijke agentia niet volledig worden uitgesloten. Dat geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

Deze procedures worden als effectief beschouwd tegen 'envelopped' virussen zoals HIV, HBV en HCV en 'non-envelopped' virussen HAV en parvovirus B19.

Het moet overwogen worden om patiënten die regelmatig/herhaaldelijk uit plasma gezuiverd factor IX-concentraat toegediend krijgen, op passende wijze te vaccineren (tegen hepatitis A en B).

In het belang van patiënten wordt geadviseerd om elke keer dat Nonafact aan hen wordt toegediend, de naam en het chargenummer van het product te registreren om een link te behouden tussen de patiënt en de charge van het product.

Patiënten die meerdere malen met Nonafact behandeld worden dienen gecontroleerd te worden op het ontstaan van neutraliserende antilichamen (remmers). Deze dienen bepaald te worden in Bethesda Eenheden (BE) met behulp van een daartoe geschikt biologisch testsysteem.

Vanuit de literatuur zijn gegevens bekend die aantonen dat er een relatie is tussen het voorkomen van factor IX-antilichamen en allergische reacties. Patiënten die een allergische reactie vertonen dienen daarom getest te worden op de aanwezigheid van antilichamen. Patiënten met antilichamen tegen factor IX hebben een verhoogd risico op anafylaxie bij volgende behandelingen met factor IX. Gezien het risico op allergische reacties bij factor IX-concentraten dient de eerste (initiële) toediening van factor IX, op basis van het oordeel van de behandelend arts, uitgevoerd te worden onder medische supervisie waarbij de nodige medische voorzieningen voor het behandelen van allergische reacties ter beschikking staan.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties tussen Nonafact en andere geneesmiddelen bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen dierexperimenteel onderzoek uitgevoerd naar de invloed van factor IX op de voortplanting. Aangezien factor IX-deficiëntie zeer zelden bij vrouwen voorkomt, zijn er geen gegevens bekend over het gebruik van factor IX tijdens de zwangerschap en de periode van het geven van borstvoeding. Daarom dient Nonafact tijdens de zwangerschap en de periode van het geven van borstvoeding uitsluitend gebruikt te worden indien de noodzaak daartoe voldoende vaststaat.

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

Nonafact heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij patiënten die met factor IX-bevattende producten werden behandeld zijn in zeldzame gevallen overgevoeligheid of allergische reacties waargenomen, waaronder angio-oedeem, een branderig en stekend gevoel op de plaats van de infusie, koude rillingen, 'flushing', gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, slaperigheid, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, een beklemd gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling. In enkele gevallen ontwikkelden deze reacties zich tot ernstige anafylaxie en traden deze reacties op terwijl er zich vrijwel tegelijkertijd remmers tegen factor IX ontwikkelden (zie ook 4.4).

Bij patiënten met remmers van factor IX die een historie van het optreden van allergische reacties hadden, en bij wie geprobeerd was immuuntolerantie te induceren, zijn gevallen van nefrotisch syndroom beschreven.

In zeldzame gevallen is koorts waargenomen.

Hemofilie B-patiënten kunnen antilichamen (remmers) ontwikkelen tegen factor IX. Als dergelijke remmers optreden uit dit zich in een onvoldoende klinische respons. Het wordt geadviseerd in dergelijke gevallen een gespecialiseerd hemofiliecentrum in te schakelen. Vanuit lopend klinisch onderzoek met Nonafact is geen melding gemaakt over het ontstaan van remmers in eerder behandelde patiënten. Er is geen ervaring met de behandeling van niet eerder behandelde patiënten met Nonafact.

Er is een potentieel risico op trombo-embolische complicaties bij het gebruik van factor IX-producten, dit risico is groter bij het gebruik van minder zuivere preparaten. Het gebruik van minder zuivere factor IX-producten is in relatie gebracht met het voorkomen van myocardinfarct, diffuse intravasale stolling (DIS), veneuze trombose en longembolie. Deze effecten zijn zelden in relatie gebracht met het gebruik van hooggezuiverd factor IX.

Nonafact bevat sporen ($< 0,1$ ng muizen-IgG/IE factor IX) van de muizenmonoklonale antilichamen die gebruikt zijn bij de zuivering. Hierdoor is het in theorie mogelijk dat bij het gebruik van Nonafact antistoffen tegen muizenewit ontwikkeld worden. De klinische relevantie van antilichamen tegen muizenewit, mochten deze daadwerkelijk optreden, is niet bekend.

Voor veiligheid wat betreft besmettelijke agentia, zie 4.4.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering met menselijke stollingsfactor IX zijn niet gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: haemostatica, bloedstollingsfactor IX, ATC-code: B02BD04.

Factor IX is een enkel keten glycoproteïne met een molecuulmassa van ongeveer 68.000 dalton. Het is een vitamine K-afhankelijke stollingsfactor en wordt gesynthetiseerd in de lever.

Factor IX wordt geactiveerd door factor XIa in het intrinsieke stollingsproces en door factor VII/weefselfactorcomplex in het extrinsieke stollingsproces.

Geactiveerd factor IX, in combinatie met geactiveerd factor VIII, activeert factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine en er wordt een stolsel gevormd. Hemofilie B is een geslachtsgebonden erfelijke stoornis in de bloedstolling ten gevolge van verlaagde factor IX-spiegels en resulteert in hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen. De bloedingen treden spontaan op of tengevolge van ongelukken of chirurgisch ingrijpen. Door middel van substitutietherapie worden de factor IX-plasmaspiegels verhoogd, waardoor een tijdelijke correctie van de factor IX-deficiëntie mogelijk wordt en een correctie van de bloedingsneiging.

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van Nonafact in kinderen jonger dan 6 jaar te adviseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De *in vivo* stijging van factor IX-spiegels die wordt bereikt met Nonafact is 1,1 IE/dl per toegediende IE per kg lichaamsgewicht, wat overeenkomt met een *in vivo* opbrengst van 49 %. Nonafact heeft een halfwaardetijd van ongeveer 19 (17 – 21) uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Plasma stollingsfactor IX is een normaal bestanddeel van menselijk plasma. Factor IX in dit product gedraagt zich als endogeen factor IX. Er zijn geen conventionele dierproeven uitgevoerd naar de toxiciteit en mutageniciteit van plasma stollingsfactor IX. Uit farmacodynamisch onderzoek op konijnen en cavia's is gebleken dat de trombogeniciteit van Nonafact minimaal is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Natriumchloride

Sucrose

Histidine.

Oplosmiddel:

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na oplossen:

Chemisch en fysisch is een stabiliteit aangetoond van 3 uur bij een temperatuur van 21°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt vallen opslagtijden en –omstandigheden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal de 24 uur bij 2°C - 8°C niet overschrijden. Tenzij reconstitutie/verdunding (etc.) heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De flacons in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht. Voor bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

500 IE: één flacon (glastype I) poeder + één flacon (glastype I) met 5 ml oplosmiddel met stoppen (bromobutyl).

1000 IE: één flacon (glastype I) poeder + één flacon (glastype I) met 10 ml oplosmiddel met stoppen (bromobutyl).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het oplossen

1. Breng de twee flacons op een temperatuur tussen 15°C en 25°C.
2. Verwijder de plastic kapjes van de flacons.
3. Desinfecteer de stoppen van beide flacons met een in 70 % alcohol gedrenkt gaasje.
4. Verwijder de beschermhuls van één zijde van een overloopnaald en prik de stop van de flacon water voor injecties aan. Verwijder de beschermhuls van de andere zijde van de overloopnaald. Draai de flacon met oplosmiddel om en steek de nog vrije naald door de stop van de flacon met poeder.

5. Houd de flacon met product tijdens het overlopen van het oplosmiddel schuin, zodat het oplosmiddel langs de wand van de flacon loopt.
6. Verwijder de lege flacon en de overloopnaald.
7. Zwenk de flacon licht teneinde het poeder binnen 5 minuten volledig te laten oplossen. De uiteindelijke oplossing is helder, kleurloos tot lichtgeel en heeft een neutrale pH.

Opgeloste producten dienen voorafgaand aan toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuringen. De oplossing dient helder of licht opaalachtig te zijn. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of een neerslag bevatten.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanquin
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Nederland

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

EU/1/01/186/001 (500 IE)
EU/1/01/186/002 (1000 IE)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juli 2001
Hernieuwing van de vergunning: 3 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME
BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING
VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK
VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

Stichting Sanquin Bloedvoorziening,
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
Nederland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Stichting Sanquin Bloedvoorziening,
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
Nederland

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

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

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Officiële vrijgifte van batches: overeenkomstig artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EC zal de officiële partijvrijgifte worden uitgevoerd door een laboratorium van de Staat of een daartoe aangewezen laboratorium.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE
VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS VOOR FLACON MET POEDER 500 IE

DOOS VOOR FLACON MET POEDER 1000 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nonafact 100 IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Menselijke bloedstollingsfactor IX

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

500 IE menselijke bloedstollingsfactor IX (100 IE/ml na oplossen)

1000 IE menselijke bloedstollingsfactor IX (100 IE/ml na oplossen)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat: natriumchloride, histidine en sucrose

Oplosmiddel: water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Bevat:

1 flacon poeder voor oplossing voor injectie

1 flacon water voor injecties 5 ml

1 flacon water voor injecties 10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Los op in 5 ml water voor injecties.

Los op in 10 ml water voor injecties.

Gebruik het product onmiddellijk.

Voor eenmalige toediening.

voor intraveneuze toediening

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN
HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN
GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

Niet gebruiken als de oplossing niet volkomen helder is of als het poeder niet volledig opgelost is.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C), niet in de vriezer bewaren.
De container in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIDDEREN 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
--

Sanquin, Plesmanlaan 125, NL-1066 CX Amsterdam, Nederland

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

EU/1/01/186/001

EU/1/01/186/002

13. PARTIJNUMMER

Lot: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

FLACON MET POEDER 500 IE
FLACON MET POEDER 1000 IE

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

Nonafact 100 IE/ml poeder voor oplossing voor injectie
Menselijke bloedstollingsfactor IX
voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Oplossen in 5 ml water voor injecties.
Oplossen in 10 ml water voor injecties.
Onmiddellijk toedienen.
Lees de bijsluiter voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 IE (100 IE/ml na reconstitutie)
1000 IE (100 IE/ml na reconstitutie)

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

FLACON MET OPLOSMIDDEL 5 ml
FLACON MET OPLOSMIDDEL 10 ml

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

Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor reconstitutie van Nonafact.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml
10 ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Nonafact 100 IE/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Menselijke stollingsfactor IX

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u veel 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 of apotheker.

Poeder

Het werkzame bestanddeel is menselijke stollingsfactor IX.

Het product bevat 100 Internationale Eenheden (IE) per ml (500 IE/5 ml of 1000 IE/10 ml) menselijke stollingsfactor IX na oplossen in respectievelijk 5 ml of 10 ml water voor injecties.

Andere bestanddelen (hulpstoffen) zijn natriumchloride, sucrose en histidine.

Oplosmiddel

Water voor injecties.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt Nonafact gebruikt?
2. Wanneer mag u Nonafact niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Nonafact?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Nonafact?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT NONAFACT GEBRUIKT?

Nonafact wordt gebruikt voor het voorkómen en behandelen van bloedingen bij personen met hemofilie B (een aangeboren tekort aan werkzaam factor IX). Factor IX is een normaal bestanddeel van menselijk bloed. Bij een tekort aan factor IX ontstaan stoornissen in de bloedstolling. Als gevolg hiervan kunnen bloedingen optreden in gewrichten, spieren of inwendige organen. Bloedingen kunnen spontaan of tengevolge van een ongeluk of een operatie ontstaan. Door de toediening van Nonafact wordt dit factor IX-tekort aangevuld.

2. WANNEER MAG U NONAFACT NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u Nonafact niet gebruiken?

- U bent allergisch voor het werkzame bestanddeel, menselijk stollingsfactor IX.
- U bent allergisch voor een van de hulpstoffen of voor muizeneiwitten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met Nonafact?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, als bloedingen niet stoppen zoals verwacht.

Het product moet, na oplossen in het bijgeleverde water voor injecties, helder zijn. Controleer dit vlak voor toediening. Het product mag niet toegediend worden wanneer troebeling, klontjes of deeltjes te zien zijn.

Nonafact kan in zeldzame gevallen een hevige allergische reactie (anafylactische shock) opwekken. Indien er bij u, na toediening, overgevoeligheidsreacties ontstaan zoals galbulten, jeuk en huiduitslag, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling en een licht gevoel in het hoofd neem dan direct

contact op met uw arts. Wanneer u bij eerder gebruik van bloed of een bloedproduct overgevoelig bent gebleken, mag Nonafact alleen toegediend worden wanneer het niet anders kan (zoals bij levensbedreigende situaties), en moet dit gebeuren in een ziekenhuis of onder zorgvuldige controle van een arts.

Personen met hemofilie B die factor IX-preparaten toegediend krijgen, dienen gecontroleerd te worden op het ontstaan van neutraliserende afweerstoffen (remmers) tegen factor IX (zie onder Mogelijke bijwerkingen). Uw arts zal uw bloed regelmatig controleren op de aanwezigheid van deze afweerstoffen, vooral als u in het verleden bij gebruik van een factor IX-product een hevige allergische reactie heeft gehad. Het voorkomen van activiteits-neutraliserende afweerstoffen (remmers) is zeer zeldzaam bij patiënten die al eerder behandeld zijn met producten die factor IX bevatten.

Er bestaat een zeer gering risico dat Nonafact in hogere doseringen stolsels in de bloedvaten veroorzaakt, leidend tot trombose. Als u lijdt aan een leverziekte of hartziekte of als u onlangs bent geopereerd, bestaat er een verhoogd risico op complicaties in de bloedstolling. Dit is ook het geval bij pasgeborenen en patiënten met een verhoogd risico op trombose of "DIS", diffuse intravasale stolling, een ziekte waarbij het bloedstollingsstelsel is ontregeld. Uw arts zal bekijken of de toediening van Nonafact een gevaar op trombose oplevert.

Wanneer geneesmiddelen worden bereid uit menselijk bloed of plasma, worden bepaalde maatregelen geïmplementeerd om te voorkomen dat infecties worden overgedragen op patiënten. Deze maatregelen omvatten zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonors om er zeker van te zijn dat donors die risico lopen infecties bij zich te dragen, worden uitgesloten, en het testen van iedere donatie en plasmapool (samengevoegde plasma-eenheden) op tekenen van virus/infectie. Producenten van deze producten hebben ook stappen toegevoegd in de verwerking van het bloed of plasma die virussen kunnen inactiveren of verwijderen. Desondanks kan bij het toedienen van uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen de mogelijkheid op overdracht van een infectie niet volledig worden uitgesloten. Dat geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen. Deze procedures worden als effectief beschouwd tegen 'envelopped' virussen (virussen met een eiwitomhulsel) zoals het AIDS-virus (HIV), hepatitis B-virus en hepatitis C-virus en de 'non-envelopped' (zonder een eiwitomhulsel) virussen hepatitis A en parvovirus B19.

Uw arts kan u aanraden zich tegen hepatitis A en B te vaccineren, indien u regelmatig/herhaaldelijk uit menselijk plasma gezuiverd stollingsfactor IX toegediend krijgt.

Het wordt sterk aangeraden dat elke keer dat Nonafact aan u wordt toegediend, de naam en het chargenummer van het product wordt geregistreerd om een link te houden met de charge van het product.

Er is geen ervaring met de behandeling van niet eerder behandelde patiënten met Nonafact.

Gebruik bij kinderen

Er zijn onvoldoende onderzoeksgegevens om het gebruik van Nonafact in kinderen jonger dan 6 jaar te adviseren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Er zijn geen wisselwerkingen tussen Nonafact en andere geneesmiddelen bekend. Gebruikt u naast Nonafact nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding:

Aangezien hemofilie B zeer zelden bij vrouwen voorkomt, zijn er geen gegevens bekend over het gebruik van factor IX tijdens de zwangerschap en de periode van het geven van borstvoeding. Om

deze redenen dient Nonafact tijdens de zwangerschap en de periode van het geven van borstvoeding uitsluitend gebruikt te worden indien de noodzaak daartoe voldoende vaststaat. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines:

Er zijn geen effecten van Nonafact bekend op de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken.

Stoffen in Nonafact waarmee u rekening moet houden:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

3. HOE GEBRUIKT U NONAFAC?

Dosering:

De hoeveelheid Nonafact die u nodig heeft, zal vastgesteld worden door uw arts. De dosering is afhankelijk van de ernst van de klinische situatie, uw gewicht en de hoeveelheid factor IX in uw bloed. Licht uw arts of tandarts in, wanneer u een operatie moet ondergaan of wanneer tanden of kiezen moeten worden getrokken, dat u een factor IX-tekort heeft. Hij/zij zal dan zorgen dat u, indien nodig, factor IX toegediend krijgt.

U krijgt Nonafact via uw arts of verpleegkundige. U kunt Nonafact zelf toedienen als dat in uw land een goedgekeurde praktijk is en als u voldoende getraind bent. Gebruik Nonafact 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.

Het is belangrijk dat uw bloedspiegel van factor IX regelmatig wordt gemeten. Uw bloedspiegel zal met 1,1 % van de normale activiteit stijgen indien u 1 IE per kg lichaamsgewicht toegediend krijgt.

De benodigde dosering kan bepaald worden met de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor IX-verhoging (%) (IE/dl) x 0,9

Uw arts zal, afhankelijk van de situatie, bepalen wat voor u de juiste hoeveelheid Nonafact en doseringsfrequentie is. De onderstaande tabel kan gebruikt worden om de dosering te bepalen gedurende een bloedingsaanval of chirurgische ingreep:

Ernst van de bloeding / Type chirurgische ingreep	Gewenst factor IX niveau (%) (IE/dl)	Doseringsinterval (uren) / Behandelingsduur (dagen)
Bloedingen		
Beginnende bloeding in gewrichten, bloedingen in spieren of bloedingen in de mondholte	20-40	Herhaal iedere 24 uur. Ten minste 1 dag, of tot de bloedingsepisode op geleide van pijn is verdwenen of tot adequate wondgenezing.
Doorzettende bloeding in gewrichten, spierbloeding of haematoom	30-60	Herhaal infusie iedere 24 uur gedurende 3-4 dagen of totdat de pijn en acute handicap verdwenen zijn.
Levensbedreigende bloedingen	60-100	Herhaal infusie iedere 8 tot 24 uur totdat de bedreigende situatie is

verdwenen.

Chirurgische ingreep

<i>Klein</i> inclusief tandextracties	30-60	Iedere 24 uur. Ten minste 1 dag, of tot adequate wondgenezing.
<i>Groot</i>	80-100 (voor en na de ingreep)	Herhaal infusie iedere 8-24 uur tot adequate wondgenezing, gevolgd door therapie gedurende ten minste nog 7 dagen.

Het is van belang dat gedurende de behandeling de factor IX-concentratie in uw bloed regelmatig gecontroleerd wordt. Vooral in het geval van grote operaties is het noodzakelijk dat uw factor IX-bloedspiegel zorgvuldig wordt gecontroleerd vóór en na de operatie.

Voor het langdurig voorkomen van bloedingen bij personen met ernstige hemofilie B moeten om de 3 tot 4 dagen doses van 20 tot 40 IE per kg lichaamsgewicht gegeven worden. In sommige gevallen, met name bij jongere patiënten, kunnen kortere doseerintervallen of hogere doseringen nodig zijn.

Neem contact op met uw huisarts als u het idee heeft dat het effect van Nonafact te sterk of te zwak is. Personen met hemofilie B kunnen afweerstoffen (remmers) ontwikkelen tegen factor IX, waardoor toegediend factor IX-product niet werkzaam zal zijn (zie onder Mogelijke bijwerkingen). Het wordt geadviseerd de behandeling van deze ernstige situatie in een hemofiliacentrum uit te laten voeren alwaar men de juiste dosering kan bepalen. De toediening van factor IX kan deze remmers onderdrukken.

Aanwijzingen voor het gebruik:**Het oplossen**

Het poeder moet worden opgelost in het bijgeleverde water voor injecties. De oplossing mag tijdens de toediening niet te koud zijn. Ook het oplossen gaat beter als beide flacons vooraf op kamertemperatuur (15°C - 25°C) zijn gebracht.

1. Haal de twee flacons uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur komen (15°C - 25°C).
2. Verwijder de plastic beschermkapjes van beide flacons.
3. Ontsmet de rubberstoppen van beide flacons met een in 70 % alcohol gedrenkt gaasje.
4. Verwijder de beschermhuls van een zijde van een overloopnaald en prik de stop van de flacon water voor injecties aan. Verwijder de beschermhuls van de andere zijde van de overloopnaald. Draai de flacon met oplosmiddel om en prik de stop van de flacon met product aan.
5. Houd de flacon met product een beetje schuin tijdens het overlopen van het oplosmiddel, zodat het oplosmiddel langs de zijkant van de flacon met het poeder loopt.
6. Verwijder de lege flacon en de overloopnaald.
7. Los het poeder op door de flacon licht te zwenken. Niet schudden! Het poeder lost binnen 5 minuten op tot een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

Vlak voor toediening moet de oplossing worden bekeken: de oplossing moet helder en vrij van klontjes zijn. Na oplossen dient het product onmiddellijk gebruikt te worden (in elk geval binnen 3 uur).

Nonafact mag nooit gemengd worden met andere geneesmiddelen.

De toediening

1. Zuig het opgeloste product met behulp van een naald en een spuit op uit de flacon.
2. Nonafact moet in een ader (intraveneus) worden toegediend.
3. Dien het opgeloste product langzaam (ca. 2 ml per minuut) toe.

Restanten

Ongebruikt product en restanten dienen vernietigd te worden volgens de instructies van uw arts of apotheker.

Behandelingsduur:

Hemofilie B is een chronische aandoening; als gevolg daarvan zal behandeling met een factor IX-product waarschijnlijk levenslang nodig zijn.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er zijn geen symptomen van overdosering met menselijke stollingsfactor IX bekend.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Bij gebruik van Nonafact is het, zoals bij gebruik van alle uit menselijk bloed verkregen geneesmiddelen, mogelijk dat allergie (overgevoeligheid) optreedt, waaronder zwelling van het strottenhoofd, een branderig en prikkelend gevoel op de plaats van de infusie, koude rillingen, blozen, galbulten, jeuk en huiduitslag, hoofdpijn, slaperigheid, misselijkheid, rusteloosheid, hartkloppingen, een beklemd gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling. U wordt geadviseerd de mogelijke bijwerkingen met uw arts te bespreken, zodat u bijwerkingen herkennen kunt en weet wat te doen. Lichte overgevoeligheid zoals galbulten, kan indien nodig behandeld worden met antihistaminica (middelen tegen allergie). Stop de toediening van het product onmiddellijk bij een zeer heftige aanval van overgevoeligheid (anafylactische shock) en neem direct contact op met uw arts.

Het risico dat bij gebruik van hogere doses Nonafact stolsels in de bloedvaten ontstaan, leidend tot trombose, is klein. Het gebruik van Nonafact kan in zeldzame gevallen leiden tot verhoging van de lichaamstemperatuur.

Het is mogelijk dat u afweerstoffen (remmers) tegen factor IX ontwikkelt, waardoor Nonafact niet werkzaam zal zijn. Uw arts zal uw bloed regelmatig op de aanwezigheid van deze afweerstoffen controleren. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, als u het vermoeden heeft dat het product bij u minder werkzaam is. Dit is merkbaar aan het sneller optreden van bloedingen.

Als u een behandeling om afweerstoffen te onderdrukken nodig heeft, dient de behandeling plaats te vinden in een hemofiliecentrum. U zult zorgvuldig onder controle worden gehouden gedurende deze behandeling.

Krijgt u last van één van deze bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts. Heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U NONAFACT?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en doosje achter "EXP".

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaar de flacon in de kartonnen omdoos, ter bescherming tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na oplossen gebruikt te worden, echter niet langer dan 3 uur na oplossen.

Controleer vlak voor toediening of de oplossing helder is. Het product mag niet gebruikt worden als er troebeling, klontjes of deeltjes zichtbaar zijn.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Nonafact 100 IE/ml menselijke stollingsfactor IX

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is menselijke stollingfactor IX. Elke flacon bevat 500 IE of 1000 IE menselijke stollingsfactor IX
- De andere stoffen zijn natriumchloride, sucrose, histidine en water voor injecties.

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

Nonafact wordt geleverd als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (flacon van 5 ml of 10 ml).

Nonafact bestaat uit een doos bevattende:

- Een flacon Nonafact à 500 IE of 1000 IE factor IX
- Een flacon water voor injecties à 5 of 10 ml

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

Sanquin, Plesmanlaan 125 NL, 1066 CX Amsterdam, Nederland

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.