

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BeneFIX 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

BeneFIX bevat recombinante coagulatiefactor IX, (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa is een gezuiverd proteïne die 415 aminozuren in één enkele keten heeft. Het heeft een primaire opeenvolging van aminozuren die vergelijkbaar is met de Ala148 allelische vorm van de plasma-afgeleide factor IX en sommige post-translatorische veranderingen van de recombinantmolecuul zijn verschillend van deze van de plasma-afgeleide molecuul. Recombinante coagulatiefactor IX is een glycoproteïne dat wordt afgescheiden door genetisch gemodificeerde zoogdiercellen afgeleid van een Chinese hamster ovarium (CHO) cellijn.

Hulpstoffen

Elke flacon bevat 40 mg sucrose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Wit/bijna wit poeder en helder en kleurloos oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie.

Dosering

De dosering en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor-IX-deficiëntie, de locatie en de omvang van de bloedingen, en de klinische toestand van de patiënt. Dosering van BeneFIX kan verschillen van die van van plasma afgeleide factor-IX-producten.

Om er zeker van te zijn dat het gewenste niveau van de factor-IX-activiteit werd bereikt, wordt een precieze controle met gebruik van de raming van de factor-IX-activiteit aangeraden. Om de dosis op de juiste wijze te kunnen aanpassen, moeten de doses worden berekend met inachtneming van de

farmacokinetische parameters van de factor-IX-activiteit, zoals halfwaardetijd en recovery, en van de klinische toestand.

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening moeten steeds per patiënt worden bepaald in relatie tot de klinische werkzaamheid. Factor-IX-producten hoeven zelden meer dan eenmaal per dag te worden toegediend.

Het aantal toegediende factor-IX-eenheden wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die in overeenstemming zijn met de huidige WHO-standaard voor factor-IX-producten. De factor-IX-activiteit in plasma wordt uitgedrukt in procent (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. Een schatting van de vereiste dosis BeneFIX kan worden gebaseerd op de verwachting dat één eenheid factor-IX-activiteit per kg lichaamsgewicht in volwassen patiënten van vijftien jaar of ouder het circulatieniveau van factor IX met een gemiddelde van 0,8 IE/dl doet stijgen (gaande van 0,4 tot 1,4 IE/dl). De farmacokinetiek moet regelmatig worden gecontroleerd bij elke patiënt en de dosering moet overeenkomstig worden aangepast.

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

$$\text{Vereiste aantal IE factor IX} = \text{lichaamsgewicht (in kg)} \times \text{gewenste stijging van factor IX (\% of (IE/dl))} \times \text{reciproque van waargenomen recovery}$$

In geval van een recovery van 0,8 IE/dl (gemiddelde stijging van factor IX), dan:

$$\text{Vereiste aantal IE factor IX} = \text{lichaamsgewicht (in kg)} \times \text{gewenste stijging van factor IX (\% of (IE/dl))} \times 1,3 \text{ IE/kg}$$

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 de 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.

Gedurende het verloop van de behandeling is het aanbevolen om het gehalte factor IX exact te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de infusies. Vooral bij zware ingrepen is het noodzakelijk de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen door middel van een bloedstollingsonderzoek (factor-IX-activiteit in het plasma). De respons op factor IX kan van patiënt tot patiënt verschillen, waarbij de mate van *in vivo* recovery kan verschillen en ook verschillende halfwaardetijden kunnen worden vastgesteld.

Voor langetermijnprofylaxe tegen bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie B mag BeneFIX worden toegediend. In een klinische studie naar routine secundaire profylaxe bedroeg de gemiddelde dosis voor eerder behandelde patiënten (PTP's) 40 IE/kg (gaande van 13 tot 78 IE/kg) met intervallen van 3 tot 4 dagen. Bij jongere patiënten kunnen kortere doseringsintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn.

Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van BeneFIX aan te bevelen bij kinderen jonger dan 6 jaar. In klinische studies verhoogden 57 % van de pediatrische patiënten hun doses als gevolg van een lagere dan verwachte recovery of om een voldoende therapeutische reactie te verkrijgen, of beide. Sommige patiënten haalden een gemiddelde dosis van > 50 IE/kg. Er moet dan ook een nauwkeurige controle van de factor-IX-plasma-activiteit en een berekening van de farmacokinetische parameters, zoals recovery en halfwaardetijd, worden uitgevoerd zoals klinisch geïndiceerd. Dit om de doses juist te kunnen aanpassen. Indien doses van > 100 IE/kg herhaaldelijk moesten worden toegediend tijdens routine profylaxe of behandeling, moet worden overwogen naar een ander FIX-product om te schakelen.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van factor-IX-inhibitors. Indien de verwachte plasmaniveaus van de factor-IX-activiteit niet worden verkregen of indien de bloeding niet onder controle wordt gehouden met een aangepaste dosis, moeten biologische testen worden uitgevoerd om te kunnen bepalen of een factor-IX-inhibitor aanwezig is.

Bij patiënten met hoge inhibitorniveaus is het mogelijk dat de factor-IX-therapie niet werkzaam is en andere therapeutische opties moeten worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten

moet worden geleid door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofiliepatiënten. Zie ook rubriek 4.4.

Wijze van toediening

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

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

Toediening door middel van continue infusie is niet goedgekeurd en wordt niet aanbevolen (zie ook rubrieken 4.4, [4.8](#) en 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Bekende allergische reactie op hamsterproteïnen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Activiteitsneutraliserende antilichamen (inhibitors) worden soms aangetroffen bij eerder behandelde patiënten (PTP's) die werden behandeld met producten die factor IX bevatten. Aangezien één eerder behandelde patiënt (PTP) gedurende klinische studies met BeneFIX een klinisch relevante inhibitor met een lage respons heeft ontwikkeld 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-inhibitors na te gaan die moeten worden getitreerd in Bethesda-eenheden door gebruik te maken van de geschikte biologische testen.

Er zijn nog onvoldoende gegevens bekend van lopende klinische studies met BeneFIX over de behandeling van patiënten die niet eerder behandeld werden (Previously Untreated Patients, PUP's). Op het ogenblik wordt er aanvullend onderzoek gedaan naar de veiligheid en werkzaamheid bij pediatrie patiënten, die eerder behandeld zijn, een minimale behandeling ontvangen hebben of niet eerder behandeld zijn. Bij klinische studies met BeneFIX is geen rekening gehouden met een hoog genoeg aantal patiënten van 65 jaar of ouder om te bepalen of ze anders reageren dan patiënten die jonger zijn. De dosering moet voor bejaarde patiënten net zoals voor elke patiënt die BeneFIX ontvangt individueel worden vastgesteld.

Zoals bij alle intraveneuze proteïneproducten kunnen allergische overgevoeligheidsreacties worden waargenomen. Het product bevat sporen van hamsterproteïnen. Mogelijk levensbedreigende anafylactische/anafylactoïde reacties zijn opgetreden bij gebruik van factor-IX-producten, waaronder BeneFIX. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, zoals daar zijn: ademhalingsmoeilijkheden, kortademigheid, zwelling, urticaria, jeuk, gevoel van beklemming op de borst, bronchospasme, laryngospasme, piepende ademhaling, hypotensie, wazig zien en anafylaxie.

Indien er zich allergische of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van BeneFIX onmiddellijk worden stopgezet en moet een geschikte behandeling worden ingesteld. 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 geraadpleegd. In geval van ernstige, allergische reacties moeten alternatieve, hemostatische maatregelen worden overwogen.

Er zijn meldingen in de wetenschappelijke literatuur die een verband aantonen tussen het voorkomen van een factor-IX-inhibitor en allergische reacties. Patiënten die allergische reacties ondervinden moeten dan ook worden gecontroleerd op de aanwezigheid van een inhibitor. Er moet worden

opgemerkt dat patiënten met factor-IX-inhibitors een verhoogd risico kunnen lopen op anafylaxie bij daaropvolgende nieuwe 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 van inhibitorinformatie en van acute overgevoeligheidsreacties. Patiënten van wie bekend is dat zij aanzienlijke deletiemutaties van het factor-IX-gen hebben dienen nauwlettend geobserveerd te worden op tekenen en symptomen van acute overgevoeligheidsreacties, met name tijdens de beginfasen 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 een geschikte medische verzorging voor allergische reacties kan worden aangeboden.

De dosering moet worden aangepast overeenkomstig de farmacokinetiek van elke patiënt.

Hoewel BeneFIX alleen factor IX bevat, moet het risico op trombose en verspreide intravasculaire coagulatie (VIC) worden erkend. 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 een verspreide intravasculaire coagulatie (VIC). Gezien het potentiële risico op trombotische complicaties, moet een klinisch toezicht worden ingesteld voor het opsporen van vroege tekenen van trombotische coagulopathie en verbruikcoagulopathie met de geschikte biologische testen, bij de toediening van dit product aan patiënten met leverziekten, postoperatieve patiënten, pasgeborenen of patiënten die het risico lopen op trombotische verschijnselen of VIC. 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 toediening door middel van continue infusie zijn niet vastgesteld (zie ook rubrieken 4.2 en 4.8). Er zijn post-marketing meldingen geweest van trombotische voorvallen, inclusief levensbedreigend superieur vena cava (SVC) syndroom bij zieke neonaten in kritieke toestand, terwijl zij continue-infusie BeneFIX kregen via een centraal veneuze katheter (zie ook rubriek 4.8).

Tijdens de toediening van BeneFIX zijn er meldingen geweest van agglutinatie van rode bloedcellen in de slang/spuit, waarbij tot nu toe geen klinische complicaties waargenomen zijn. Om de mogelijkheid van agglutinatie te minimaliseren is het belangrijk om de hoeveelheid bloed die de buis ingaat te limiteren. Er dient geen bloed in de injectiespuit te komen. Indien agglutinatie van rode bloedcellen in de slang/spuit waargenomen wordt, gooit u alle gebruikte materiaal (slang, spuit en BeneFIX-oplossing) weg en begint u de toediening met een nieuwe verpakking.

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

In het belang van de patiënten wordt het aanbevolen, indien mogelijk, de naam en het lotnummer van het product te noteren telkens wanneer BeneFIX wordt toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er werden geen studies met factor IX uitgevoerd naar de voortplanting bij dieren. 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.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Tot op heden kwamen er in associatie met BeneFIX geen gemelde bijwerkingen voor met een frequentie van $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ (vaak). De frequentie van bijwerkingen gemeld in associatie met BeneFIX wordt gecategoriseerd als soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$). Hiervan zijn de meest significante: anafylaxie, cellulitis, flebitis, en neutraliserende antilichamen.

Bijwerkingen gebaseerd op ervaring uit klinische studies en postmarketing ervaring worden gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie van voorkomen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Deze frequenties zijn geschat per infusie en worden beschreven aan de hand van de volgende categorieën: soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$).

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Duizeligheid, hoofdpijn, veranderde smaakzin, licht gevoel in het hoofd

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: Misselijkheid
Zelden: Braken

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Cellulitis, flebitis, reactie op de injectieplaats (waaronder brandend gevoel op de infusieplaats en stekend gevoel op de injectieplaats), ongemakken op de injectieplaats,
Zelden: Pyrexie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Neutraliserende antilichamen (factor IX inhibitors)*
Zelden: Overgevoeligheid/allergische reacties, deze reacties kunnen zijn anafylaxie*, bronchospasme/ademnood (dyspneu), hypotensie, angio-oedeem, tachycardie, gevoel van beklemming op de borst, urticaria, galbulten, uitslag, brandend gevoel in kaak en schedel, rillingen (koorts), tintelingen, blozen, lethargie, rusteloosheid, droge hoest/niezen, wazig zien

* zie hieronder voor meer informatie

Overgevoeligheid/allergische reacties

Overgevoeligheid of allergische reacties werden slechts zelden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met factor-IX-producten, waaronder BeneFIX. In sommige gevallen hebben deze reacties zich ontwikkeld tot ernstige anafylaxie. Allergische reacties kwamen voor in nauw tijdsgebonden samenhang met de ontwikkeling van factor-IX-inhibitors (zie ook rubriek 4.4.).

De etiologie van de allergische reacties op BeneFIX is nog niet opgehelderd. Deze reacties zijn mogelijk levensbedreigend. Indien er zich allergische/anafylactische reacties voordoen, moet de

toediening van BeneFIX onmiddellijk worden stopgezet. In geval van ernstige allergische reacties moeten alternatieve, hemostatische maatregelen worden overwogen. De vereiste behandeling hangt af van de aard en de ernst van de bijwerking (zie ook rubriek 4.4.).

Als gevolg van het productieproces bevat BeneFIX sporen van hamstercelproteïnen. Er kunnen zich overgevoeligheidsreacties voordoen.

Ontwikkeling van inhibitors

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

Een klinisch relevante inhibitor 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 plasma-afgeleide producten hadden ontvangen. Deze patiënt kon verder worden behandeld met BeneFIX zonder anamnestiche verhoging van inhibitors of anafylaxie.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om informatie te verstrekken over het optreden van inhibitors bij PUP's.

Het optreden van een nefrotisch syndroom werd gemeld na de toediening van hoge doses plasma-afgeleide Factor IX voor de inductie van immunotolerantie bij hemofilie-B-patiënten met factor-IX-inhibitors en een voorgeschiedenis van allergische reacties.

Aandoeningen van de nieren

In een klinische studie ontwikkelde één patiënt met hepatitis-C-antistoffen een nierinfarct twaalf dagen na de toediening van een dosis BeneFIX ter behandeling van een bloeding. De relatie van het infarct tot de vroegere toediening van BeneFIX is onzeker. De patiënt werd verder behandeld met BeneFIX.

Trombotische voorvallen

Er zijn post-marketing meldingen geweest van trombotische voorvallen, inclusief levensbedreigend superieur vena cava (SVC) syndroom bij zieke neonaten in kritieke toestand, terwijl zij continue-infusie BeneFIX kregen via een centraal veneuze katheter. Gevallen van perifere tromboflebitis en diepe veneuze trombose zijn ook gemeld; in de meeste van deze gevallen werd BeneFIX toegediend via continue infusie, wat geen goedgekeurde wijze van toediening is (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).

Onvoldoende therapeutische respons en onvoldoende factor IX recovery

Onvoldoende therapeutische respons en onvoldoende factor IX recovery zijn gemeld gedurende post-marketing gebruik van BeneFIX (zie ook rubriek 4.2).

Als er een bijwerking optreedt waarvan wordt gedacht dat deze gerelateerd is aan de toediening van BeneFIX, dient de infusiesnelheid te worden verminderd of dient de infusie te worden stopgezet.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antihemorragische Bloedcoagulatiefactor IX; ATC-code: B02BD09

BeneFIX bevat recombinante coagulatiefactor IX, (nonacog alfa). Recombinante coagulatiefactor IX is een glycoproteïne bestaande uit één enkele keten met een benaderde moleculaire massa van 55.000 Daltons. Het behoort tot de familie van de serine-proteasen van vitamine-K-afhankelijke coagulatiefactoren. Recombinante coagulatiefactor IX is een recombinant proteïne-geneesmiddel op basis van DNA, dat structurele en functionele eigenschappen bezit die vergelijkbaar zijn met de endogene factor IX. Factor IX wordt geactiveerd door het factor VII/weefselfactor-complex in de extrinsieke baan alsook door factor XIa in de intrinsieke coagulatiebaan. 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 klont kan worden gevormd. De factor-IX-activiteit is afwezig of erg gereduceerd bij patiënten met hemofilie B en een substitutietherapie kan noodzakelijk zijn.

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, waarbij de factor-IX-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk worden gecorrigeerd.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van BeneFIX aan te bevelen bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder "uitzonderlijke omstandigheden".

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal alle nieuwe informatie die ieder jaar beschikbaar kan komen, beoordelen en zonodig zal deze SPC worden aangepast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De infusie van BeneFIX bij 56 patiënten (PTP's) (gegevens bij aanvang) met hemofilie B heeft een in vivo recovery aangetoond die varieerde tussen 15 en 62 % (een gemiddelde van $33,7 \pm 10,3$ %). Eén Internationale Eenheid BeneFIX toonde een gemiddelde stijging van 0,75 IE/dl (gaande van 0,3 tot 1,4 IE/dl) aan in het circulatieniveau van factor IX. De biologische halfwaardetijd varieerde tussen 11 en 36 uur (een gemiddelde van $19,3 \pm 5,0$ uur).

Voor een deelgroep van de 56 patiënten zijn er gegevens beschikbaar over een periode van 24 maanden. De farmacokinetische gegevens voor deze patiënten op verschillende tijdstippen zijn opgenomen in de volgende tabel:

Tabel 1. Samenvatting van BeneFIX farmacokinetische parameters voor activiteitsgegevens per maand bij eerder behandelde patiënten

Parameter	Maand	n	Gemidd.	Mediaan	SD	Bereik	95 % CI
Recovery (%)	0	56	33,7	31,5	10,31	15,3 – 62,2	30,9; 36,4
	6	53	31,8	31,0	9,04	15,3 – 56,7	29,4; 34,3
	12	50	31,3	30,5	8,75	16,2 – 53,1	28,8; 33,7
	18	47	30,7	28,9	9,24	12,6 – 62,1	28,0; 33,5
	24	47	31,0	30,6	8,80	16,2 – 59,4	28,4; 33,6
FIX-stijging (IE/dl per IE/kg)	0	56	0,75	0,70	0,23	0,34 – 1,38	0,69; 0,81
	6	53	0,71	0,69	0,20	0,34 – 1,26	0,65; 0,76
	12	50	0,70	0,68	0,19	0,36 – 1,18	0,64; 0,75
	18	47	0,68	0,64	0,21	0,28 – 1,38	0,62; 0,74
	24	47	0,69	0,68	0,20	0,36 – 1,32	0,63; 0,75
Verwijdering halfwaardetijd (u)	0	56	19,3	19,1	4,97	11,1 – 36,4	18,0; 20,7
	6	53	19,8	18,2	6,26	9,6 – 38,2	18,1; 21,6
	12	49	18,5	16,6	5,89	10,6 – 33,7	16,8; 20,2
	18	46	18,9	16,3	7,02	10,7 – 38,3	16,8; 21,0
	24	45	18,9	17,3	6,84	10,9 – 42,2	16,8; 20,9
AUC _{0-∞} (IE × u/dl)	0	56	619,8	605,2	155,7	366,5 – 1072,6	578,1; 661,5
	6	53	579,8	562,2	146,1	330,9 – 900,1	539,5; 620,1
	12	49	575,7	566,0	151,0	290,3 – 1080,8	532,4; 619,1
	18	46	561,8	560,9	155,6	254,5 – 940,8	515,7; 608,0
	24	45	577,6	551,7	154,7	284,1 – 1045,4	531,1; 624,1
Halfwaardetijd Beginfase (u)	0	54	2,0	1,5	1,60	0,07 – 5,73	1,6; 2,5
	6	52	2,3	1,0	2,62	0,12 – 9,98	1,5; 3,0
	12	48	2,2	1,2	2,70	0,13 – 14,34	1,5; 3,0
	18	44	2,0	1,3	1,94	0,13 – 6,21	1,4; 2,6
	24	43	1,8	0,78	2,07	0,11 – 7,43	1,1; 2,4
Klaring (ml/u/kg)	0	56	8,4	8,2	2,01	4,66 – 13,64	7,86; 8,94
	6	53	9,2	8,9	2,48	5,55 – 15,11	8,53; 9,89
	12	49	9,3	8,8	2,53	4,63 – 17,22	8,56; 10,01
	18	46	9,6	8,9	2,85	5,31 – 19,65	8,78; 10,47
	24	45	9,2	9,1	2,40	4,78 – 17,60	8,52; 9,96
MRT (u)	0	56	26,0	25,8	6,07	15,81 – 46,09	24,35; 27,60
	6	53	25,6	25,3	5,68	13,44 – 42,26	24,01; 27,15
	12	49	24,6	22,2	6,47	14,83 – 38,75	22,75; 26,47
	18	46	24,7	22,7	7,40	15,30 – 50,75	22,55; 26,94
	24	45	25,1	23,9	6,94	15,65 – 47,52	23,00; 27,17

De gegevens omvatten niet de waarden die bij één patiënt verzameld zijn, nadat bewijs van ontwikkeling van inhibitors waargenomen werd op 9 maanden.

AUC_{0-∞} = Oppervlakte onder de curve

MRT = Gemiddelde verblijftijd

SD = Standaard deviatie

CI = Betrouwbaarheidsinterval

De recovery van BeneFIX lag 28 % lager in vergelijking met de recovery van plasma-afgeleide Factor IX. De farmacokinetische parameters van BeneFIX werden eveneens bepaald na enkelvoudige en meervoudige intraveneuze doses bij verschillende diersoorten. De farmacokinetische parameters die werden verkregen in vergelijkende studies met BeneFIX en plasma-afgeleide Factor IX, waren gelijk aan deze die werden verkregen in onderzoek bij mensen. Structurele verschillen van het BeneFIX - molecuul in vergelijking met plasma-afgeleide Factor IX lijken bij te dragen tot de verschillende recovery in vergelijking met plasma-afgeleide Factor IX.

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

Natriumchloride-oplossing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door het ontbreken van compatibiliteitsstudies, mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen. 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

3 jaar.

Het gereconstitueerde product dient bij voorkeur 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

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren, om schade aan de voorgevulde injectiespuit te voorkomen.

Voor ambulante gebruik kan het product van deze bewaarvoorwaarden worden vrijgesteld en mag het gedurende één enkele periode van maximaal 1 maand bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) worden bewaard. Op het einde van deze periode mag het product niet terug in de koelkast worden geplaatst, maar moet het worden gebruikt of weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

500 IE poeder in een 10 ml injectieflacon (type I glas) met een stop (chlorobuthyl) en een flip-off zegel (aluminium) en 5 ml oplosmiddel in een voorgevulde injectiespuit (type I glas) met een zuiger (bromobutyl), een dopje (bromobutyl) 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 (IV) injectie toegediend na reconstitutie van het gevriesdroogde poeder voor injectie met het bijgeleverde oplosmiddel (0,234% natriumchloride-oplossing) in de voorgevulde injectiespuit.

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 toebereiding en toediening van BeneFIX moet u daar rekening mee houden. Het is daarom belangrijk dat u de aanwijzingen in rubriek 4.2 nauwgezet navolgt.

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

Het product bevat geen conserveermiddel en de gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruikt te worden.

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

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/047/005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 1997.
Datum van laatste hernieuwing: 27 augustus 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

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