

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AlphaNine[®] 500, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 50 IE/ml
AlphaNine[®] 1000, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 100 IE/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

AlphaNine[®] is een gezuiverd preparaat van humaan stollingsfactor IX, gevriesdroogd, Ph. Eur.

Her wordt als een steriel poeder samen met en oplosmiddel voor oplossing voor injectie geleverd en bevat humaan stollingsfactor IX in nominale hoeveelheden van 500 eenheden (IE) of 1000 eenheden (IE) per stuk.

AlphaNine[®] 500 in flacons, gereconstitueerd met 10 ml steriel water voor injecties, Ph. Eur., bevat ongeveer 50 IE/ml humaan stollingsfactor IX.

AlphaNine[®] 1000 in flacons, gereconstitueerd met 10 ml steriel water voor injecties. Ph. Eur., bevat ongeveer 100 IE/ml humaan stollingsfactor IX.

De sterkte wordt bepaald aan de hand van de "one-stage" stollingstest van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van AlphaNine[®] bedraagt ongeveer 150 IE factor IX per mg totaal eiwit.

Het product bevat klinisch niet-relevante hoeveelheden factor II, factor VII en factor X.

Voor hulpstoffen zie paragraaf 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aanvang van de behandeling dient te geschieden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van hemofilie.

Dosering

De dosering en duur van de substitutietherapie hangt af van de ernst van de factor IX deficiëntie, van de plaats en omvang van de bloeding en van de klinische conditie van de patiënt.

Het aantal toegediende factor IX eenheden is uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), gerelateerd aan de huidige WHO standaard voor factor IX producten. De activiteit van factor IX in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) ofwel in Internationale Eenheden (met betrekking tot een internationale norm voor factor IX in plasma).

Een Internationale Eenheid (IE) factor IX activiteit is equivalent aan de hoeveelheid factor IX in één ml normaal humaan plasma. De berekening van de vereiste dosis factor IX is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor IX per kg lichaamsgewicht de activiteit van plasma factor IX 0,8% verhoogt ten opzichte van de normale activiteit. De vereiste dosering wordt aan de hand van de volgende formule bepaald:

Vereiste eenheden = lichaamsgewicht (kg) X gewenste factor IX stijging (%) X 1,2 IE/kg.

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening dienen altijd op de klinische effect van het individuele geval gericht te zijn. Factor IX producten hoeven meestal niet meer dan eenmaal per dag toegediend te worden.

Bij de volgende hemorragische situaties mag de factor IX activiteit niet lager dan het opgegeven activiteitsniveau van het plasma (in % t.o.v. normaal IE/dl) tijdens die periode vallen. De volgende tabel kan worden gebruikt als richtlijn voor de dosering tijdens bloedingsepisoden en tijdens chirurgie:

Mate van hemorragie / Type chirurgische ingreep	Vereist niveau factor IX (% van de normaal) (IE/dl)	Frequentie dosering (uren) / Duur van de therapie (dagen)
Hemorragie		
Haemarthrose in beginstadium, bloeding in spieren of orale bloeding	20 - 40	Herhaal om de 24 uur. Ten minste 1 dag tot de bloedingsepisode verdwijnt (pijn verdwijnt) of tot de wond genezen is.
Meer uitgebreide haemarthrose, bloeding in spieren of hematoom	30 - 60	Herhaal de infusie om de 24 uur gedurende 3 - 4 dagen of langer totdat pijn en Invaliditeit verdwijnen.
Levensbedreigende bloedingen	60 - 100	Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot het gevaar verdwijnt.
Operaties		
Kleine inclusief het trekken van tanden	30 - 60	Om de 24 uur, ten minste 1 dag tot de wond genezen is.
Grote	80 - 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de infusie om de 8 tot 24 uur tot de wond voldoende genezen is, zet de therapie vervolgens gedurende ten minste 7 dagen voort teneinde een factor IX activiteit van 30 tot 60% te handhaven.

Gedurende de behandeling verdient het aanbeveling het factor IX niveau nauwkeurig te bepalen als leidraad voor de toe te dienen dosering en de frequentie van de herhaalde infusies. Vooral bij grote chirurgische ingrepen is een nauwkeurige bewaking van de substitutietherapie door middel van stollingsanalyse (plasma factor IX activiteit) essentieel. Individuele patiënten kunnen verschillen in hun respons op factor IX en een verschillende mate van *in vivo* herstel en verschillende halfwaardetijden vertonen.

Voor een profylactische behandeling op lange termijn tegen bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie B is de gebruikelijke dosering 20 - 40 IE factor IX per kg lichaamsgewicht met intervallen van 3 tot 4 dagen.

In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen kortere doseringsintervallen of hogere doses nodig zijn.

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van AlphaNine[®] bij kinderen jonger dan zes jaar aan te bevelen.

De patiënten dienen te worden bewaakt op de ontwikkeling van remmers tegen factor IX. Indien de verwachte niveaus van factor IX activiteit niet worden bereikt of indien de bloeding niet met een geschikte dosis onder controle kan worden gehouden, dient een analyse te worden uitgevoerd om te bepalen of een remmer tegen factor IX aanwezig is. In patiënten met hoge niveaus remmers is het mogelijk dat factor IX therapie niet effectief is en moeten andere opties overwogen worden. Deze therapieën moeten worden toegepast onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hemofilie.

Wijze van toediening

Los het preparaat op zoals beschreven in paragraaf 6.6. Het product dient langzaam via intraveneuze injectie of infusie toegediend te worden. De injectiesnelheid mag niet meer bedragen dan 10 ml per minuut.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor een hulpstof.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Zoals met alle andere eiwitproducten voor intraveneuze toediening bestaat er een kans op overgevoeligheidsreacties van allergische aard. Het product bevat sporen van andere menselijke eiwitten dan factor IX (factor II, factor VII en factor X). Patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld van de beginsymptomen van overgevoeligheidsreacties zoals urticaria, systemische urticaria, benauwdheid op de borst, piepende en hijgende ademhaling (wheezing), hypotensie en anafylaxie. Indien deze symptomen optreden, moet de patiënt worden verteld onmiddellijk het gebruik van het product te staken en contact op te nemen met de arts.

In geval van shock dienen de huidige medische procedures voor de behandeling van shock te worden gevolgd.

Standaardmaatregelen om infecties te voorkomen omwille van het gebruik van geneesmiddelen gemaakt uit menselijk bloed of plasma, omvatten ondermeer een selectie van donoren. Verder worden elke bloedgift en plasmapool getest op specifieke merkers voor infecties. De fabrikanten

van deze producten nemen ook stappen op in het productieproces waardoor virussen geïnactiveerd- of uit het bloed of plasma verwijderd kunnen worden. Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid infectieuze agentia door te geven niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen toegediend worden die gemaakt zijn uit menselijk bloed of plasma. Dit is ook het geval voor onbekende of opkomende virussen of andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden als efficiënt beschouwd voor virussen met een enveloppe zoals HIV, HBV en HCV. De genomen maatregelen kunnen slechts beperkte waarde hebben tegen virussen zonder virusenveloppe zoals HAV en het parvovirus B19. Parvovirus B19 infecties kunnen ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor mensen met immuundeficiëntie of voor mensen met een gestegen erythropoïese (vorming van rode bloedcellen, bijvoorbeeld hemolytische anemie).

Het is ten zeerste aanbevolen dat elke keer wanneer een dosis AlphaNine[®] toegediend wordt aan een patiënt, de naam en het chargenummer van het product genoteerd worden om zo een relatie te hebben tussen de patiënt en het charge van het geneesmiddel.

Na herhaalde behandelingen met humaan stollingsfactor IX producten moeten de patiënten worden bewaakt op de ontwikkeling van remmers die met gebruik van geschikte biologische tests moeten worden gekwantificeerd in gemodificeerde Bethesda eenheden.

In de literatuur is een correlatie gerapporteerd tussen de aanwezigheid van een remmer tegen factor IX en allergische reacties. Daarom moeten patiënten die allergische reacties vertonen worden geëvalueerd op de aanwezigheid van een remmer. Wij vestigen er de aandacht op dat patiënten met remmers tegen factor IX na een subsequeante expositie aan factor IX een verhoogde kans van anafylaxie hebben. Vanwege van de kans op allergische reacties met factor IX concentraten moeten de aanvankelijke toedieningen van factor IX, volgens het oordeel van de behandelende arts, onder medisch toezicht gebeuren en op een plaats waar medische zorg voor allergische reacties kan worden verleend.

Aangezien het gebruik van factor IX concentraten in het verleden in verband is gebracht met de ontwikkeling van trombo-embolische complicaties, waarbij het risico groter is bij minder zuivere preparaten, kan het gebruik van factor IX-bevattende producten mogelijk gevaarlijk zijn bij patiënten die tekenen van fibrinolyse vertonen en bij patiënten met gedissemineerde intravasculaire coagulatie (DIC). Omdat er een mogelijk risico van trombotische complicaties is, doet men er goed aan klinische bewaking op beginsymptomen van trombotische en consumptieve-coagulopathie uit te voeren met de geschikte biologische tests, wanneer dit product wordt toegediend aan patiënten met leveraandoeningen, postoperatieve patiënten, pasgeborenen of aan patiënten met verhoogd risico op trombotische verschijnselen of DIC. In elk van deze gevallen moeten de voordelen van de behandeling met AlphaNine[®] worden afgewogen tegen het risico van deze complicaties.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen interactie van humaan stollingsfactor IX met andere geneesmiddelen bekend.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en bij het geven van borstvoeding

Er werden geen studies uitgevoerd met AlphaNine[®] op de voortplanting en lactatie bij dieren. Aangezien hemofilie B slechts zelden in vrouwen voorkomt, zijn er geen gegevens beschikbaar

over het gebruik van factor IX tijdens de zwangerschap en lactatie. Daarom mag AlphaNine[®] uitsluitend aan zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven worden toegediend indien dit duidelijk geïndiceerd is.

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

Er werd geen beïnvloeding van de rijvaardigheid of van het vermogen om machines te gebruiken waargenomen.

4.8 Bijwerkingen

Overgevoeligheid of allergische reacties (zoals o.a. angioedeem, een branderig en pijnlijk gevoel op de plaats van het infuus, rillingen, plotselinge roodheid van de huid, systemische urticaria, hoofdpijn, urticaria, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, een benauwd gevoel op de borst, tinteling, braken of een piepende en hijgende ademhaling (wheezing)) werden in zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten behandeld met factor IX bevattende producten. In sommige gevallen ontwikkelden deze reacties zich tot ernstige anafylaxie (inclusief shock); ze deden zich bijna gelijktijdig met de ontwikkeling van factor IX remmers voor (zie ook 4.4).

Nefrotisch syndroom is gerapporteerd ten gevolge van pogingen tot inductie van immuunotolerantie bij patiënten met hemofilie B en met factor IX remmers en een geschiedenis van allergische reacties.

In zeldzame gevallen werd koorts waargenomen.

Patiënten met hemofilie B ontwikkelen soms antistoffen (remmers) tegen factor IX. Indien dergelijke remmers aanwezig zijn, zal de conditie zich manifesteren als een ontoereikende klinische respons. In dergelijke gevallen verdient het aanbeveling contact op te nemen met een in hemofilie gespecialiseerd centrum. Momenteel is er niet voldoende informatie beschikbaar om te bepalen hoe vaak er, bij gebruik van AlphaNine[®], remmers worden gevormd.

Er bestaat een mogelijk risico op trombo-embolische episodes na de toediening van factor IX producten, met een hoger risico bij gebruik van minder zuivere preparaten. Het gebruik van minder zuivere factor IX preparaten is in verband gebracht met gevallen van myocardinfarct, gedissemineerde intravasculaire coagulatie, veneuze trombose en pulmonale embolie. Gebruik van hoog-zuivere factor IX zoals AlphaNine[®] wordt zelden in verband gebracht met dergelijke bijwerkingen.

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met humaan stollings IX gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: anti-hemorragica: bloedstollingsfactor IX.
ATC code: B02BD04

Factor IX is een glycoproteïne met een enkele keten en een moleculaire massa van ongeveer

68.000. Het is een van vitamine K afhankelijke stollingsfactor en wordt in de lever gesynthetiseerd. Factor IX wordt geactiveerd door factor XIa in het intrinsieke coagulatiedpad en door factor VII / weefselfactor complex in het extrinsieke pad. Geactiveerd factor IX in combinatie met geactiveerd factor VIII, activeert factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet fibrinogeen om in fibrine en er kan zich een stolsel vormen. Hemofilie B is een geslachtsgebonden erfelijke aandoening van de bloedstolling ten gevolge van verminderde niveaus factor IX en resulteert in overvloedig bloeden in de gewrichten, spieren en interne organen, hetzij spontaan of ten gevolge van een accidenteel of chirurgisch trauma. Met vervangingstherapie worden de niveaus factor IX in het plasma verhoogd zodat een tijdelijke verbetering van de factordeficiëntie en van de bloedingneiging wordt verkregen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In een gerandomiseerde, dubbelblinde cross-over studie werden de farmacokinetische eigenschappen van AlphaNine[®] vergeleken met hetzelfde product waarbij de virusfiltratiestap uit het bereidingsproces was weggelaten. Negen patiënten met hemofilie B (< 1 IE factor IX/dl) kregen een dosis toegediend waardoor piekniveaus van factor IX in het plasma van ongeveer 50 eenheden/dl werden verkregen. Hoewel tien patiënten waren opgenomen in deze studie, waren slechts negen patiënten te evalueren. Bloedmonsters werden tot 72 uur na het infuus afgenomen. De gemiddelde halfwaardetijd voor AlphaNine[®] was 21,3 uur en de gemiddelde *in vivo* opbrengst was 58,8%.

Na correctie voor de geïnfundeerde dosis was de gemiddelde AUC 1293,7 uur.IE.dl. De berekende gemiddelde verblijftijd voor AlphaNine was 28,14 uur en de eliminatiesnelheid was 3,27 dl/uur. Vergelijking van deze waarden voor AlphaNine met gepubliceerde gegevens indiceren dat deze resultaten overeenstemmen met de in de literatuur opgegeven waarden en farmacokinetische eigenschappen van andere factor IX bevattende producten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Humaan plasma stollingsfactor IX is een normaal bestanddeel van humaan plasma. Factor IX in het concentraat gedraagt zich derhalve als het endogene factor IX.

Conventionele toxiciteitsstudies in dieren en mutageniteitsstudies met plasma factor IX zouden geen zinvolle informatie opleveren en werden daarom niet uitgevoerd.

In farmacodynamische studies met konijnen werd aangetoond dat de trombogeniciteit van AlphaNine[®] minimaal is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Heparine
Dextrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

AlphaNine[®] mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

Alleen de bijgeleverde injectie-/infuussets mogen worden gebruikt omdat het falen van de behandeling het gevolg kan zijn van absorptie van factor IX door de interne wand van sommige infuusapparatuur.

6.3 Houdbaarheid

AlphaNine[®] heeft een houdbaarheid van twee jaar indien het in een koelkast (2 - 8 °C) en buiten invloed van licht wordt bewaard. Binnen de aangegeven houdbaarheidstermijn mag het product éénmalig gedurende een periode van maximum 3 maanden bij een temperatuur van ≤ 30 °C worden bewaard. Hierna mag het product niet meer worden bewaard bij 2 - 8 °C.

AlphaNine[®] bevat geen conserveermiddelen en dient onmiddellijk na reconstitutie te worden toegediend. De gereconstitueerde oplossing is helder of enigzins opalescent. Gebruik geen oplossing die er troebel uitziet of een bezinksel bevat.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

In een koelkast (2 - 8 °C) en buiten invloed van licht bewaren. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

AlphaNine[®] 500

•Flacon met 500 IE gevriesdroogd factor IX en een type I glas spuit die 10 ml water voor injectie bevat.

AlphaNine[®] 1000

•Flacon met 1000 IE gevriesdroogd factor IX en een type I glas spuit die 10 ml water voor injectie bevat.

De flacons zijn vervaardigd van glas van het type I en zijn afgesloten met een broombutyl rubberen stop.

De accessoires die met AlphaNine[®] worden meegeleverd voor reconstitutie en toediening van het product zijn: adapter voor de injectieflacon, filter, vliedernaald en twee alcoholgaasjes.

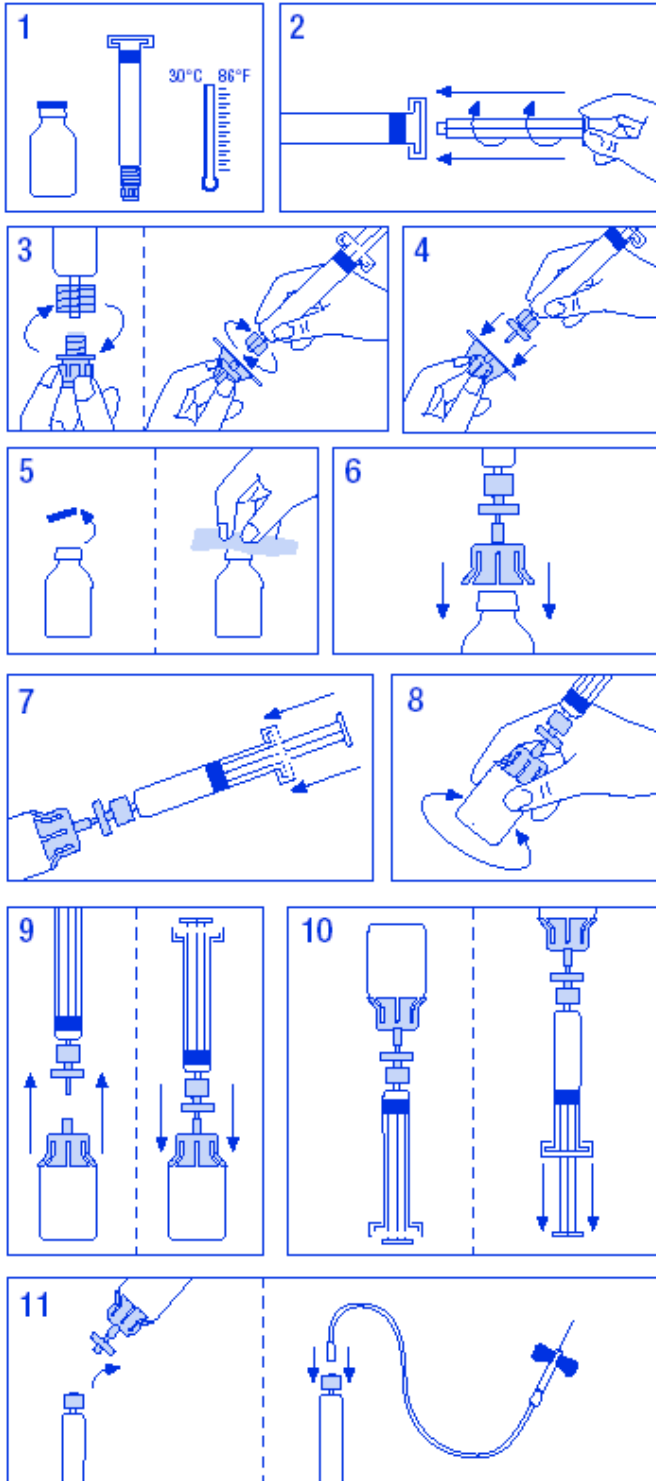
Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en afvoer

Niet gebruiken na de vervaldatum die op het etiket van de injectieflacon staat vermeld.
Pas tijdens reconstitutie en toediening een steriele werkwijze toe.
Restanten van het product mogen niet worden bewaard voor later gebruik of worden opgeslagen in de koelkast.

Het bereiden van de oplossing:

1. Verwarm de injectieflacon en spuit tot maximaal 30°C.
2. Bevestig de plunjer aan de spuit met de oplossing.
3. Haal de filter uit de verpakking. Verwijder de dop van de spuit en bevestig de spuit aan de filter.
4. Haal de adapter uit de verpakking en bevestig hem aan de spuit en de filter.
5. Verwijder de dop van de injectieflacon en veeg de stopper af met de meegeleverde alcoholgaasjes.
6. Prik de stopper van de injectieflacon door met de naald van de adapter.
7. Spuit al het oplosmiddel uit de spuit in de injectieflacon.
8. Schud de injectieflacon voorzichtig totdat alles is opgelost. Net als bij andere parenterale oplossingen mag deze oplossing niet worden gebruikt als het middel niet goed is opgelost of als de oplossing zichtbare deeltjes bevat.
9. Maak de spuit/filter kortstondig los van de injectieflacon/adapter om het vacuüm op te heffen.
10. Houd de injectieflacon ondersteboven en zuig de oplossing in de spuit.
11. Maak de plaats van injectie schoon, maak de spuit los en injecteer het geneesmiddel met de meegeleverde vlindernaald. De injectiesnelheid in een vat moet 3 ml/min zijn en mag nooit hoger zijn dan 10 ml/min om vasomotorische reacties te voorkomen.



Na reconstitutie met het meegeleverde oplosmiddel moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

De toedieningsets zijn voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften.

De oplossing moet helder of bijna doorschijnend zijn. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of een neerslag bevatten. De gereconstitueerde oplossing moet vóór toediening visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van zichtbare deeltjes of verkleuringen.

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

Instituto Grifols, S.A., Can Guasch, 2, Parets del Vallès, 08150 Barcelona, Spain

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

RVG 17396 - AlphaNine[®] 500, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 50 IE/ml

RVG 17397 - AlphaNine[®] 1000, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie 100 IE/ml

9. DATUM VAN EERSTE GOEDKEURING

19 februari 2001

10. DATUM VAN REVISIE VAN DE TEKST

17 april 2009