

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mononine, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie 500 IE  
Mononine, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie 1000 IE

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal:

500 IE of 1000 IE menselijke stollingsfactor IX (FIX).

Mononine bevat ongeveer 100 IE/ml factor IX na reconstitutie met respectievelijk 5 of 10 ml water voor injectie.

De werkzaamheid (IE) wordt bepaald met behulp van de 'one-stage' stollingstest van de Europese Farmacopee. De gemiddelde specifieke activiteit van Mononine bedraagt niet minder dan 190 IE/mg eiwit.

Gemaakt van het plasma van menselijke donoren.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Natrium: ongeveer 66 mmol/l (1,5 mg/ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit poeder en helder, kleurloos oplosmiddel voor injectie of infusie.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet gestart worden onder het 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 het tekort aan factor IX, van de plaats en mate van de bloeding en van de klinische toestand van de patiënt. Het aantal eenheden van factor IX dat toegediend wordt, wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die betrekking hebben op de huidige WHO-standaard voor factor IX-producten. Factor IX-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal menselijk plasma) of in Internationale Eenheden (t.o.v. een Internationale Standaard voor factor IX in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor IX-activiteit is gelijk aan die hoeveelheid factor IX in één ml normaal menselijk plasma.

*Behandeling volgens behoefte*

De berekening van de vereiste dosis factor IX is gebaseerd op de empirische vaststelling dat 1 IE factor IX per kg lichaamsgewicht de plasmafactor IX-activiteit met 1,0 % van de normale waarde verhoogt.

De vereiste dosis wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden = lichaamsgewicht [kg] × gewenste factor IX-toename [% of IE/dl] × 1,0

De toe te dienen hoeveelheid, de methode alsmede de toedieningsfrequentie moeten altijd afgestemd worden op de klinische werkzaamheid bij de individuele patiënt.

In de onderstaande bloedingssituaties mag de factor IX-activiteit niet lager zijn dan de vermelde plasma-activiteit (in % van de normale waarde of IE/dl) in de betreffende periode. De volgende tabellen kunnen gebruikt worden als hulpmiddel bij de dosering tijdens bloedingsperiodes of operaties:

<b>Tabel 1: ENKELVOUDIGE INTRAVENEUZE INJECTIE</b>		
<b>Mate van bloeding / Soort chirurgische bloeding</b>	<b>Vereiste factor IX-waarde (% of IE/dl)</b>	<b>Doseringsfrequentie (uren) / Duur van behandeling (dagen)</b>
<b>Bloeding</b>		
Lichte gewrichtsbloeding, spierbloeding of orale bloeding	20 - 40	Elke 24 uur herhalen. Ten minste 1 dag tot de bloeding zoals aangegeven door pijn is verdwenen of genezing wordt bereikt.
Grote gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematomen	30 - 60	Infusie elke 24 uur gedurende 3-4 dagen of langer herhalen tot pijn en acute invaliditeit zijn verdwenen.
Levensbedreigende bloedingen	60 - 100	Infusie elke 8 tot 24 uur herhalen tot gevaar is geweken.
<b>Operatie</b>		
Klein waaronder tandextractie	30 - 60	Elke 24 uur, ten minste 1 dag, totdat genezing wordt bereikt.
Groot	80 - 100 (pre- en postoperatief)	Infusie elke 8-24 uur herhalen totdat er sprake is van adequate wondgenezing, vervolgens behandeling gedurende ten minste nog eens 7 dagen om een factor IX-activiteit van 30 % tot 60 % (IE/dl) te handhaven.

Gewenste factor IX-waarden voor hemostase	40 – 100 % (of IE/dl)
Eerste “loading” dosis om gewenste waarde te verkrijgen	Enkelvoudige bolusdosis van 90 IE per kg (tussen 75-100 IE/kg) lichaamsgewicht of dosering gebaseerd op de farmacokinetiek.
Doseringsfrequentie	Continue i.v.-infusie, afhankelijk van klaring en gemeten factor IX-waarden.
Duur van behandeling	Tot 5 dagen, verdere behandeling kan nodig zijn afhankelijk van soort operatie

### *Profylaxis*

Voor een langdurige profylaxe tegen bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie B zijn de gebruikelijke doses van 20 tot 40 IE factor IX per kg lichaamsgewicht met tussenpozen van 3 tot 4 dagen. In sommige gevallen, met name bij jongere patiënten, kunnen kortere doseringstussenpozen of hogere doses noodzakelijk zijn.

Tijdens de behandeling wordt een geschikte bepaling van de factor IX-spiegel aanbevolen als richtlijn voor de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde infusies. Met name in het geval van grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige controle van de substitutietherapie middels een stollingsanalyse (plasmafactor IX-activiteit) essentieel. De respons op factor IX kan van patiënt tot patiënt verschillen, waardoor er verschillende concentraties van in vivo-opbrengsten worden bereikt en verschillende halfwaardetijden worden aangetoond.

Patiënten moeten gecontroleerd worden op de ontwikkeling van factor IX-remmers. Zie ook rubriek 4.4.

### *Patiënten die nog niet werden behandeld*

De veiligheid en de werkzaamheid van Mononine bij patiënten die nog niet werden behandeld, zijn nog niet vastgesteld.

### *Pediatrische patiënten*

De dosering bij kinderen is gebaseerd op het lichaamsgewicht en volgt daarom over het algemeen dezelfde richtlijnen als die bij volwassenen. De frequentie van toediening moet voor elke patiënt afzonderlijk worden bepaald op basis van de klinische werkzaamheid.

### ***Wijze van toediening***

Voor intraveneus gebruik.

Bereid het product volgens de beschrijving in rubriek 6.6. De oplossing moet tot kamer- of lichaamstemperatuur verwarmd worden, voordat ze wordt toegediend. Mononine moet langzaam intraveneus toegediend worden, zodat de onmiddellijke reactie van de patiënt geobserveerd kan worden.

Indien er een reactie optreedt waarvan aangenomen wordt dat deze samenhangt met de toediening van Mononine, moet de infusiesnelheid verlaagd worden of de infusie gestopt worden afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt (zie ook rubriek 4.4).

*Enkelvoudige intraveneuze injectie*

Verricht een venapunctie met behulp van de bijgesloten vleugelnaald. Bevestig de injectiespuit op het Luer-uiteinde van het instrument.

Langzaam intraveneus injecteren met een snelheid die comfortabel is voor de patiënt (max. 2 ml/min).

*Continue infusie*

Mononine moet bereid worden met water voor injectie zoals beschreven in rubriek 6.6. Na bereiding kan Mononine onverdund gebruikt worden voor doorlopende infusie, met behulp van een injectienaaldpomp.

De werkzaamheid van onverdund, bereid Mononine is circa 100 IE/ml.

Een verdunde oplossing wordt als volgt verkregen:

- Verdun de bereide, gefilterde oplossing door de juiste hoeveelheid Mononine over te hevelen naar het gewenste volume zoutoplossing volgens een aseptische werkwijze.
- Bij verdunning tot maximaal 1:10 (concentratie van 10 IE factor IX/ml) blijft de activiteit van factor IX stabiel gedurende maximaal 24 uur.
- Bij een grotere verdunning kan de factor IX-activiteit verminderen. Factor IX- activiteit moet gecontroleerd worden voor het behoud van de gewenste bloedwaarde.

Voorbeeld voor verdunning van 500 IE bereide Mononine:

Gewenste werkzaamheid van verdunning	10 IE/ml	20 IE/ml
Volume van bereid Mononine	5,0 ml	5,0 ml
Volume van benodigde zoutoplossing	45,0 ml	20,0 ml
Verkregen verdunning	1:10	1:5

Voorbeeld voor verdunning van 1000 IE bereide Mononine:

Gewenste werkzaamheid van verdunning	10 IE/ml	20 IE/ml
Volume van bereid Mononine	10,0 ml	10,0 ml
Volume van benodigde zoutoplossing	90,0 ml	40,0 ml
Verkregen verdunning	1:10	1:5

- Het gebruik van zakken en slangen van polyvinylchloride (PVC) IV wordt aanbevolen.
- Goed mengen en zak op lekken controleren.
- Er wordt aangeraden, de zakken met vers verdund Mononine iedere 12-24 uur te vervangen.

De aanbevolen snelheid voor continue infusie met Mononine voor het behoud van een constante factor IX-waarde van circa 80 % is 4 IE/kg lichaamsgewicht/uur. Dit is echter afhankelijk van het farmacokinetische profiel van de patiënt en de gewenste factor IX-doelwaarde. Bij patiënten waar de klaring van factor IX bekend is, kan de infusiesnelheid voor de individuele patiënt berekend worden.

Snelheid (IE/kg lichaamsgewicht/uur) = klaring (ml/uur/kg lichaamsgewicht) × gewenste factor IX-toename (IE/ml)

De veiligheid en doeltreffendheid van doorlopende infusie bij kinderen werd niet onderzocht (zie rubriek 4.4). Bijgevolg mag bij kinderen en adolescenten continue infusie slechts overwogen worden indien pre-operatieve farmacokinetische gegevens (vb. verhoogde

opbrengst en klaring) voorhanden zijn voor de berekening van de dosering en dienen de gehalten peri-operatief zorgvuldig gecontroleerd te worden.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekende allergische reactie op muizeneiwitten.

Verhoogd risico op trombose of diffuse intravasale stolling (zie ook rubriek 4.4).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk met Mononine. Het product bevat sporen van muizeneiwit (het monoklonale muizenantilichaam dat gebruikt wordt in het zuiveringsproces). Alhoewel het gehalte muizeneiwit zeer laag is ( $\leq 50$  ng muizeneiwit/100 IE), kan infusie van dergelijke eiwitten theoretisch overgevoeligheidsreacties teweegbrengen.

Indien symptomen van overgevoeligheid zich voordoen, moet de patiënten aangeraden worden het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de beginsymptomen van overgevoeligheidsreacties waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, benauwdheid op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moeten de huidige medische richtlijnen voor de behandeling van shock in acht genomen worden.

Een standaardosis van 2000 IE Mononine bevat tot 30,36 mg natrium. Hiermee dient rekening te worden gehouden door patiënten die een natriumarm dieet volgen.

#### Remmers

Na herhaaldelijke behandeling met menselijke stollingsfactor IX-producten moeten patiënten gecontroleerd worden op de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen (remmers) die gemeten moeten worden in Bethesda-eenheden (BE) met behulp van het juiste biologische onderzoek.

In de literatuur is melding gemaakt van gevallen die een samenhang tonen tussen het voorkomen van een factor IX-remmer en allergische reacties. Patiënten die allergische reacties ondervinden, moeten daarom onderzocht worden op de aanwezigheid van een remmer. Er moet aan gedacht worden dat patiënten met factor IX-remmers een verhoogd risico lopen op anafylaxie met latere blootstelling aan factor IX.

Vanwege het risico van allergische reacties met factor IX-concentraten moeten de eerste doses factor IX naar inzicht van de behandelende arts toegediend worden onder medische observatie, zodat evt. de juiste medische zorg voor allergische reacties gegeven kan worden.

#### Trombo-embolie

Vanwege het mogelijke risico van trombotische complicaties moet middels geschikt biologisch onderzoek een klinische controle worden gedaan op beginsymptomen van trombotische en consumptieve coagulopathie, wanneer dit product toegediend wordt aan patiënten met leveraandoeningen, na een operatie, aan neonaten of aan patiënten die het risico lopen van trombotische verschijnselen of diffuse intravasale stolling (DIS). In elk van deze situaties moet het voordeel van de behandeling met Mononine telkens afgewogen worden tegen het risico van complicaties.

#### Cardiovasculaire voorvallen

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

#### Kathetergerelateerde complicaties

Als een hulpmiddel voor centrale veneuze toegang (CVAD) vereist is, moet rekening worden gehouden met het risico op CVAD-gerelateerde complicaties waaronder plaatselijke infecties, bacteriëmie en trombose in de katheter.

Er zijn geen gegevens beschikbaar omtrent veiligheid en doeltreffendheid bij doorlopende infusie bij kinderen, in het bijzonder de mogelijkheid tot ontwikkeling van remmers is onbekend.

#### ***Virusveiligheid***

Standaardmaatregelen om infecties door het gebruik van geneesmiddelen die worden gemaakt van menselijk bloed of plasma te voorkomen, zijn onder meer een selectie van bloed- en plasmadonoren, het testen van elke donatie en plasmapool op tekenen van virussen/infecties en het inlassen van bepaalde stappen in het productieproces voor het inactiveren of verwijderen van virussen. Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid van een overdracht van een infectie niet volledig worden uitgesloten bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen of andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn voor omhulde virussen zoals het humane immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV), en voor het niet omhulde hepatitis A-virus (HAV) en parvovirus B19.

Geschikte vaccinatie (hepatitis A en B) dient algemeen te worden overwogen bij patiënten die regelmatig/herhaaldelijk factor IX producten afgeleid uit menselijk plasma toegediend krijgen.

Het is ook sterk aan te raden bij elke toediening van Mononine aan een patiënt, de naam en het partijnummer van het product te noteren om een link te hebben met de patiënt en de productpartij.

#### Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen zijn zowel van toepassing op volwassenen als op kinderen.

Er zijn geen gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid van een continue infusie bij kinderen. Meer bepaald is niet bekend of zich remmers kunnen vormen (zie rubriek 4.2).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interacties gemeld van menselijke stollingsfactor IX-producten met andere geneesmiddelen.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van  $\epsilon$ -aminocapronzuur na een initiële infusie van Mononine ter preventie of behandeling van orale bloedingen na een trauma of tandheelkundige procedures zoals extracties.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen reproductieonderzoeken bij dieren gedaan met factor IX.

##### Zwangerschap en borstvoeding

Aangezien hemofilie B zelden voorkomt bij vrouwen, is er geen ervaring beschikbaar met betrekking tot het gebruik van factor IX tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding. Derhalve mag factor IX uitsluitend bij een duidelijke indicatie worden gebruikt tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende lijst van bijwerkingen is zowel op postmarketing ervaringen als op wetenschappelijke literatuur gebaseerd.

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In zeldzame gevallen zijn overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (met mogelijk angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de infusieplaats, rillingen, blozen, veralgemeende urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemming op de borst, tintelingen, braken, wheezing) waargenomen, die in sommige gevallen tot ernstige anafylaxie kunnen leiden (waaronder shock). In sommige gevallen hebben deze reacties geleid tot een ernstige anafylaxie en zijn ze opgetreden in een nauw temporeel verband met de ontwikkeling van factor IX-remmers (zie ook rubriek 4.4).

Zeer zelden werd een nefrotisch syndroom gemeld na een poging om immuun tolerantie te induceren bij hemofilie B-patiënten met factor IX-remmers en een voorgeschiedenis van allergische reactie.

Patiënten met hemofilie B kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) ontwikkelen voor factor IX. Indien dergelijke remmers optreden, zal deze toestand zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dergelijke gevallen wordt aanbevolen om contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum.

Er bestaat een mogelijk risico op trombo-embolische episoden na toediening van factor IX-producten; dat risico is hoger bij preparaten met een lage zuiverheid. Het gebruik van factor IX-producten met een lage zuiverheid is in verband gebracht met gevallen van myocardinfarct, gedissemineerde intravasculaire coagulatie, veneuze trombose en longembolie. Het gebruik van factor IX-producten met een hoge zuiverheid wordt zelden met dergelijke bijwerkingen in verband gebracht.

#### Bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel volgt de systeem/orgaanklassen volgens MedDRA

De frequenties zijn geëvalueerd aan de hand van de volgende conventie:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ );

vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ );

soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $<1/100$ );

zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1.000$ );

zeer zelden ( $< 1/10.000$ );

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
<u>Nier- en urine</u> wegaandoeningen	Nefrotisch syndroom	Zeer zelden
Bloedvataandoeningen	Trombo-embolie	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (allergische reacties)	Zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	FIX-remming	Zeer zelden



#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In een klinische studie ontwikkelden 2 van de 51 (4%) voorheen niet behandelde patiënten (previously untreated patients PUPs) remmers. Bij 1 van deze patiënten ging dit in twee gevallen gepaard met een anafylactische reactie.

Voor informatie over virale veiligheid zie rubriek 4.4.

#### Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zal naar verwachting hetzelfde zijn als bij volwassenen.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorrhagica, bloedstollingsfactor IX  
ATC-code: B02B D04

Factor IX is een glycoproteïne met een enkele keten en heeft een moleculaire massa van circa 68.000 Dalton. Het is een vitamine K-afhankelijke stollingsfactor die in de lever wordt gesynthetiseerd. Factor IX wordt geactiveerd door factor XIa in het intrinsieke stollingsstelsel en door het factor VII/weefselfactorencomplex in het extrinsieke stelsel.

Geactiveerde factor IX, in combinatie met geactiveerde factor VIII, activeert factor X. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en er wordt een stolsel gevormd.

Hemofilie B is een geslachtgebonden erfelijke bloedstollingsaandoening ten gevolge van verlaagde factor IX-waarden en resulteert ofwel spontaan ofwel als gevolg van een ongeluk of operatie in overvloedige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen. Middels substitutietherapie worden de factor IX-waarden in het plasma verhoogd, waardoor een tijdelijke correctie van het factortekort en correctie van de bloedingneiging mogelijk is.

Wanneer het product wordt bereid zoals aanbevolen (zie 6.6) dan ontstaat er een heldere, kleurloze, isotone oplossing met een neutrale pH die circa 100 maal de factor IX-activiteit bezit die aangetroffen wordt in een gelijk volume plasma.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

Bij korte termijn infusie met Mononine bij 38 patiënten met hemofilie B (opbrengstonderzoek) werd een gemiddelde verhoogde opbrengst van 1,71 IE/dl per IE/kg lichaamsgewicht (bereik 0,85-4,66) geconstateerd. De gemiddelde terminale halfwaardetijd bij een subgroep van 28 patiënten bedroeg 14,9 uur (bereik 7,2 tot 22,7).

Farmacokinetische gegevens van Mononine werden ook bepaald bij 12 patiënten (electieve chirurgie) voorafgaande aan behandeling met doorlopende infusie met Mononine.

Parameter	Opbrengstonderzoek (n=38) Gemiddeld (bereik)	Electieve chirurgie (n=12) Gemiddeld (bereik)
Verhoogde opbrengst (IE/dl per IE/kg)	1,71 (0,85-4,66)	1,21 (0,83-1,60)
Terminale halfwaardetijd (h)	14,9 (7,2-22,7)++	16,4 (8,7-36,6)
Initiële halfwaardetijd (h) +++	n.b.	2,46 (0,34-6,2)
Oppervlakte onder de curve (h × kg/ml) +	n.b.	0,254 (0,147-0,408)
Volume bij steady state (ml/kg)	n.b.	111 (77-146)
Klaring (ml/h/kg)	n.b.	4,27 (2,45-6,78)
Gemiddelde verblijfstijd (h)	n.b.	27,4 (17,7-42,6)

+ Gestandaardiseerd naar 1 IE/kg van dosis n.b.: niet beschikbaar

++ Gebaseerd op een subgroep van 28 patiënten

+++ Gegevens van slechts 4 van de 12 patiënten. De andere 8 patiënten volgden een eenvoudig 1-compartmentmodel. Een verdelingsproces van Mononine is dus slechts af en toe waargenomen.

### Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten jonger dan 12 jaar.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Stollingsfactor IX van menselijk plasma is een normaal bestanddeel van menselijk plasma en werkt als endogene factor IX. Toxiciteitonderzoek met enkelvoudige doses is niet relevant aangezien hogere doses tot overbelasting (overloading) kunnen leiden.

Toxiciteitonderzoek met herhaalde doses bij dieren is onuitvoerbaar, omdat dieren antilichamen ontwikkelen tegen heteroloog (menselijk) eiwit.

Aangezien de klinische ervaring geen aanwijzingen levert voor tumorigene of mutagene effecten van stollingsfactor IX van menselijk plasma, worden experimentele onderzoeken, met name bij heterologe diersoorten, niet zinvol geacht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Histidine  
Mannitol  
Natriumchloride  
HCl of NaOH (in kleine hoeveelheden voor pH-aanpassing)

*Bijgeleverd oplosmiddel:*  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, oplosmiddelen en verdunningsmiddelen, dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.1 en met normale zoutoplossing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij  $\leq 25$  °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het bereide product onmiddellijk gebruikt worden. Na verdunning (maximaal 1:10) van bereide Mononine-oplossing is een stabiliteit van maximaal 24 uur aangetoond.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (+2 tot +8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Het product (in de buitenverpakking) mag tijdens de houdbaarheidsperiode gedurende één enkele periode van maximaal één maand uit de koelkast worden gehaald en bij kamertemperatuur (tot maximaal 25 °C) bewaard worden zonder het gedurende deze periode opnieuw in de koelkast te bewaren.. Het begin en het einde van de bewaarperiode bij kamertemperatuur moet op de buitenverpakking genoteerd worden. Na afloop van deze periode moet het product gebruikt of vernietigd worden.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Primaire verpakkingen

Mononine 500 IE: 500 IE poeder in flacons (type I-glas) met stoppers (butyl rubber of bromobutyl rubber) en 5 ml oplosmiddel in flacons (type I-glas) met stoppers (chlorobutyl rubber).

Mononine 1000 IE: 1000 IE poeder in flacons (type I-glas) met stoppers (butyl rubber of bromobutyl rubber) en 10 ml oplosmiddel in flacons (type I-glas) met stoppers (chlorobutyl rubber).

### Verpakkingsvorm

#### *Doos met 500 IE:*

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie
- 1 overhevelsysteem met filter 20/20
  
- *Toedieningsset* (binnenste doos) 1 wegwerp injectiespuit (10 ml)
- 1 vlindernaald = aderpunctieset
- 2 steriele desinfectie doekjes
- 1 pleisterverband (niet steriel)

#### *1 verpakking met 1000 IE:*

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 10 ml water voor injectie
- 1 overhevelsysteem met filter 20/20
  
- *Toedieningsset* (binnenste doos) 1 wegwerp injectiespuit (10 ml)
- 1 vlindernaald = aderpunctieset
- 2 steriele desinfectie doekjes
- 1 pleisterverband (niet steriel)

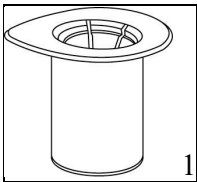
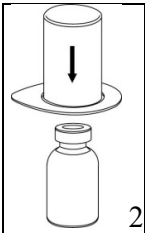
## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

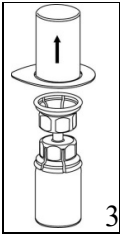
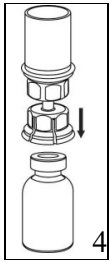
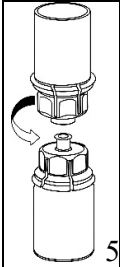

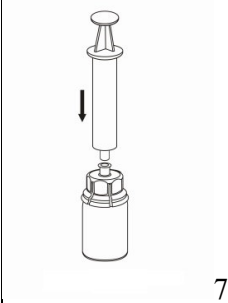
### ***Algemene instructies***

- Het bereiden en opzuigen dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren.
- Normaliter is de oplossing helder of een beetje opaalachtig. Het bereide product moet visueel gecontroleerd worden op deeltjes en verkleuring na filtratie/opzuigen (zie onder) en vóór toediening. Oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten (neerslag/deeltjes) mogen niet worden gebruikt.

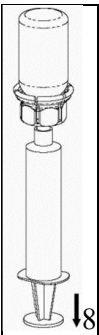

### ***Bereiding***

Breng het oplosmiddel op kamertemperatuur. Zorg ervoor dat de doppen van de injectieflacons met product en oplosmiddel verwijderd zijn en dat de rubber stoppen met een antiseptische oplossing behandeld en droog zijn alvorens de Mix2Vial verpakking te openen.

 <p>1</p>	<p>1. Open de Mix2Vial-verpakking door de folie te verwijderen. Haal de Mix2Vial <b>niet</b> uit de blisterverpakking!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Plaats de flacon met oplosmiddel op een vlakke, nette ondergrond en houd de flacon goed vast. Neem de Mix2Vial samen met de blisterverpakking en druk het uiteinde van de blauwe adapter <b>recht naar beneden</b> in de rubberstop van de flacon met het oplosmiddel.</p>

	<p>3. Verwijder zorgvuldig de blisterverpakking van de Mix2Vial-set door de rand vast te houden en <b>recht</b> omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking en niet de Mix2Vial-set verwijdert.</p>
	<p>4. Plaats de productflacon op een vlakke en stevige ondergrond. Draai de flacon met oplosmiddel die verbonden is met de Mix2Vial-set om en druk het uiteinde van de transparante adapter <b>recht naar beneden</b> in de rubberstop van de productflacon. Het oplosmiddel zal vanzelf overvloeien in de productflacon.</p>
	<p>5. Neem met één hand de productflacon van de Mix2Vial-set en met de andere hand de flacon met oplosmiddel en schroef de set voorzichtig tegen de klok in in twee delen uiteen. Gooi de flacon voor het oplosmiddel weg samen met de daarop bevestigde, blauwe Mix2Vial-adapter.</p>
	<p>6. Draai voorzichtig de productflacon, waarop de transparante adapter is bevestigd, totdat het product geheel is opgelost. Niet schudden.</p>
	<p>7. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Plaats de productflacon rechtop en sluit de spuit aan op de Luer Lock fitting van de Mix2Vial door met de klok mee te schroeven. Spuit lucht in de productflacon.</p>

Opzuigen en toediening

	<p>8. Draai het hele systeem om terwijl u de zuiger ingedrukt houdt en trek de inhoud van de flacon op in de spuit door zachtjes aan de zuiger te trekken.</p>
	<p>9. Nu de oplossing is overgeheveld naar de spuit, houdt u de spuit goed vast (met de zuiger naar beneden gericht) en verwijdert u de transparante Mix2Vial-adapter van de injectiespuit door tegen de klok in los te schroeven.</p>

Onmiddellijk toedienen door langzame intraveneuze injectie of infusie (zie rubriek 4.2.).

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

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

CSL Behring GmbH,  
Emil-von-Behring Str 76  
35041 Marburg  
Duitsland

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

Mononine 500	RVG16875
Mononine 1000	RVG16876

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

24 mei 1993 / 17-01-2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 17 Mei 2019