

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nonafact 100 IU/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Kun kuiva-aine on liuotettu 5 ml:aan tai 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä (pakkauksen sisällöstä riippuen), valmiste sisältää 100 IU/ml (500 IU / 5 ml tai 1 000 IU / 10 ml) humaanin hyytymistekijä IX:ää.

Kukin pullo sisältää 500 IU tai 1000 IU humaanin hyytymistekijä IX:ää.

Valmisteen potenssi (IU) on määritetty menetelmällä, joka vastaa Euroopan farmakopeassa kuvattua testimenetelmää. Nonafactin spesifinen aktiviteetti on vähintään 200 IU/mg proteiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Valkoinen jauhe.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Hemofilia B -potilailla (synnynnäinen tekijä IX:n vajaumus) esiintyvien verenvuotojen hoitoon ja ehkäisyyn.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Hoito tulee aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hemofilian hoidosta.

Annos ja korvaushoidon kesto riippuvat tekijä IX:n puutoksen vaikeusasteesta. Muita määrääviä tekijöitä ovat vuotokohta ja vuodon laajuus sekä potilaan kliininen tila.

Tekijä IX:n annettava määrä ilmaistaan kansainvälisinä yksikköinä (IU) tekijä IX:n pitoisuudelle annetun voimassa olevan, WHO:n hyväksymän kansainvälisen standardin mukaisesti. Tekijä IX:n aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (plasman tekijä IX:lle annetun kansainvälisen standardin mukaisesti).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) tekijä IX:n aktiivisuutta vastaa ihmisen plasman tekijä II:lle, VII:lle, IX:lle ja X:lle annetun kansainvälisen standardin mukaista tekijä IX:n pitoisuutta (WHO:n hyväksymä), mikä vastaa tekijä IX:n pitoisuutta yhdessä millilitrassa normaalia ihmisen plasmaa. Tekijä IX:n tarvittavan annostuksen laskenta perustuu siihen empiiriseen havaintoon, että 1 IU tekijä IX:ää kehon painokiloa kohti lisää plasman tekijä IX:n aktiivisuutta 1,1 %:lla normaaliin aktiivisuuteen verrattuna. Tarvittava annostus määritetään seuraavan kaavan avulla:

**Tarvittava yksikkömäärä = kehon paino (kg) x haluttu tekijä IX:n pitoisuuden nousu (%) (IU/dl) x 0,9**

Annos ja antotiheys on aina määritettävä kliinisen tehon perusteella potilaskohtaisesti. Tekijä IX - valmisteiden antoa tarvitaan harvoin useammin kuin kerran vuorokaudessa.

Jos potilaalla on seuraavanlaista verenvuotoa, tekijä IX:n aktiivisuus ei saa alittaa alla mainittua aktiivisuustasoa plasmassa (% normaalista tai IU/dl) vastaavana aikana. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää apuna määrittäessä annostusta verenvuototapauksissa tai leikkauksen aikana:

Vuodon vaikeusaste/leikkaustyyppi	Tarvittava tekijä IX:n pitoisuus (%) (IU/dl)	Antotiheys (tuntia)/hoidon kesto (vuorokautta)
<b>Vuoto</b>		
Varhainen hemartroosi, vuoto lihaksissa tai oraallinen vuoto	20-40	Joka 24. tunti. Vähintään 1 vuorokauden ajan, kunnes verenvuodosta kertova kipu hellittää tai vuotokohta paranee.
Laajempi hemartroosi, vuoto lihaksissa tai hematooma	30-60	Infuusio toistetaan 24 tunnin välein 3-4 vuorokauden ajan tai kauemmin, kunnes kipu hellittää ja akuutti vamma saadaan hoidettua.
Hengenvaarallinen vuoto	60-100	Infuusio toistetaan 8-24 tunnin välein, kunnes vaara on ohi.
<b>Leikkaus</b>		
<i>Pieni</i> myös hampaanpoisto	30-60	Joka 24. tunti vähintään 1 vuorokauden ajan, kunnes vuotokohta on parantunut.
<i>Suuri</i>	80-100  (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	Infuusio toistetaan 8-24 tunnin välein, kunnes haava on riittävästi parantunut, minkä jälkeen hoitoa jatketaan vähintään toiset 7 vuorokautta, jotta tekijä IX:n aktiivisuus saadaan pidettyä tasolla 30 %-60 % (IU/dl).

Hoidon aikana on suositeltavaa määrittää tekijä IX:n taso riittävän usein oikean annoksen ja injektoiden antotiheyden löytämiseksi. Erityisesti suurten leikkausten kohdalla korvaushoidon tehon arviointi hyytymisanalyysin (plasman tekijä IX:n aktiivisuus) avulla on välttämätöntä. Tekijä IX:n antama vaste voi vaihdella potilaan mukaan; ns. *in vivo* recovery (saanto)-tasot ja puoliintumisaajat voivat olla erilaisia.

Vaikeaa hemofilia B:tä sairastaville potilaille voidaan antaa pitkäaikaisena estohoitona 20 - 40 IU tekijä IX:ää kehon painokiloa kohti 3 - 4 vuorokauden välein.

Joissakin tapauksissa, erityisesti nuorten potilaiden kohdalla, voidaan tarvita tiheämpää annostelua tai suurempia annoksia.

#### *Pediatriset potilaat*

Nonafactin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Riittämättömien tietojen vuoksi Nonafactin antamista alle 6-vuotiaille lapsille ei suositella.

On myös tarkkailtava tekijä IX:n estäjien muodostumista potilaissa. Jos odotettua tekijä IX:n aktiivisuustasoa plasmassa ei saavuteta tai jos vuotoa ei saada hallintaan ohjeiden mukaisella annoksella, on tutkittava, onko potilaalla tekijä IX:n estäjää. Potilailla, joilla estäjän taso on suuri, tekijä IX -hoito ei ehkä tehoa, ja on harkittava muita hoitomuotoja. Tällaisia potilaita on hoidettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hemofiliapotilaiden hoidosta. Katso myös 4.4.

#### Antotapa

Valmiste annetaan laskimoon. Antonopeus ei mieluiten saa ylittää 2 ml/min. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle;
- Yliherkkyys hiiren proteiineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kuten kaikki laskimoon annettavat proteiinivalmisteet, valmiste voi aiheuttaa allergisia yliherkkyysreaktioita. Valmiste sisältää pieniä määriä hiiren proteiineja. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, joita ovat esimerkiksi urtikaria, rinnanahdistus, hengityksen vinkuminen, alhainen verenpaine ja anafylaksi. Potilaita on neuvottava lopettamaan valmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heille tulee tällaisia oireita. Sokkitapauksessa potilaalle on annettava voimassa olevien lääketieteellisten standardien mukaista sokkihoitoa.

Koska tekijä IX-kompleksitiivisteiden käyttö on aiemmin liitetty tromboembolisiin komplikaatioihin, joiden riski on suurempi matalan puhtausasteen valmisteissa, tekijä IX:ää sisältävien tuotteiden käyttö saattaa olla vaarallista potilailla, joilla on havaittavissa fibrinolyysin merkkejä ja potilailla, joilla on disseminoinut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC). Tromboembolisten komplikaatioiden riskin takia olisi aloitettava tromboottisen ja konsumptiokoagulopatian ensioireiden kliininen valvonta ja asianmukainen biologinen testaus, kun tätä tuotetta annetaan potilaille, joilla on jokin maksasairaus, leikkauksen jälkeen, vastasyntyneille tai potilaille, joilla on tromboosin tai DIC:n riski. Kaikissa näissä tapauksissa on punnittava Nonafact-hoidon mahdolliset edut ja edellä esitettyjen komplikaatioiden riskit.

Normaaleja toimenpiteitä, joilla estetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden aiheuttamat infektiot, ovat luovuttajien valinta, tulehdusmarkkereiden tutkiminen yksittäisten luovuttajien verestä ja plasmapooleista sekä tehokkaiden virusten inaktivointi-/poistomenetelmien käyttäminen valmistuksessa. Näistä toimenpiteistä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä annettaessa ei voida täysin sulkea pois infektiota aiheuttavien tekijöiden siirtymisen riskiä. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia esille tulevia viruksia tai muita patogeeneja.

Näiden menetelmien katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten HIV, HBV ja HCV, sekä seuraaviin vaipattomiin viruksiin: HAV ja parvovirus B19.

Plasmasta valmistettuja hyytymistekijä IX -tiivisteitä säännöllisesti/toistuvasti saaville potilaille suositellaan asianmukaista rokotusta (hepatiitti A ja B).

Suosittelemme ehdottomasti, että aina kun potilaalle annetaan Nonafactia, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta potilaan ja tuote-erän välillä säilyy yhteys.

Toistuvien Nonafact-hoitojen jälkeen on seurattava, kehittykö potilaille neutralisoivia vasta-aineita (estäjiä), ja mahdollisten vasta-aineiden pitoisuus Bethesda-yksikköinä (BU) on määritettävä soveltuvan biologisen testin avulla.

Kirjallisuudessa on osoitettu yhteys tekijä IX:n estäjän ja allergisten reaktioiden välillä. Tästä syystä estäjän läsnäolo on tutkittava potilailta, joille tulee allergisia reaktioita. On huomattava, että potilailla, joilla on tekijä IX:n estäjiä, voi olla tavallista suurempi anafylaksin riski tekijä IX:n annon yhteydessä puutos on vaikeampi hoitaa.

Tekijä IX -tiivisteiden käyttöön sisältyvän allergisten reaktioiden riskin takia ensimmäiset tekijä IX -annokset on hoitavan lääkärin arviosta riippuen annettava lääketieteellisessä valvonnassa paikassa, jossa voidaan antaa asianmukaista hoitoa, mikäli allergisia reaktioita ilmenee.

Tämä lääkevalmiste sisältää annosta kohti alle 1 mmol natriumia (23 mg), joten se on lähes natriumiton.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Nonafactilla ja muilla lääkevalmisteilla ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia.

#### **4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys**

Tekijä IX:llä ei ole tehty eläinten lisääntymistutkimuksia. Koska hemofilia B:tä esiintyy harvoin naisilla, tekijä IX:n käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ei ole kokemuksia. Tästä syystä tekijä IX:ää tulee käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos käyttö on selvästi aiheellista.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Nonafactilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Tekijä IX:ää sisältäviä valmisteita saaneilla potilailla on joskus havaittu yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita (joihin on voinut liittyä angioedeemaa, polttelua ja pistelyä infuusiokohdassa, vilunväreitä, punoitusta, yleistyntä urtikariaa, päänsärkyä, alhaista verenpainetta, letargiaa, pahoinvointia, levottomuutta, takykardiaa, rinnanahdistusta, korvien soimista, oksentelua tai hengityksen vinkumista). Joissakin tapauksissa nämä oireet ovat pahentuneet vaikeaksi anafylaksiksi ja ne ovat ilmenneet lähes samanaikaisesti tekijä IX:n estäjien muodostumisen kanssa (katso myös 4.4).

Nefroottista oireyhtymää on raportoitu, kun immunologiseen toleranssiin tähtäävää hoitoa on annettu hemofilia B:tä sairastaville potilaille, joilla on ollut tekijä IX:n estäjiä ja joilla on aiemmin todettu allerginen reaktio.

Harvoissa tapauksissa on todettu kuumetta.

Hemofilia B:tä sairastaville potilaille voi muodostua tekijä IX:n vasta-aineita (estäjiä). Jos estäjiä muodostuu, potilaan kliininen hoitovaste on huono. Tällaisessa tapauksessa on suositeltavaa ottaa yhteyttä hemofilian hoitoon erikoistuneeseen hoitokeskukseen. Nonafactilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa valmistetta on annettu aiemmin hoidetuille potilaille, estäjien muodostumista ei ole raportoitu. Nonafactin antamisesta aiemmin hoitamattomille potilaille ei ole kokemusta.

Tekijä IX -valmisteiden käyttöön liittyy mahdollinen tromboembolisten komplikaatioiden riski, joka on tavallista suurempi matalan puhtausasteen valmisteita käytettäessä. Matalan puhtausasteen tekijä IX -valmisteiden käyttöön on liittynyt sydäninfarktia, disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota, laskimotromboosia ja keuhkoemboliaa. Korkean puhtausasteen tekijä IX -valmisteiden käyttöön on harvoin liittynyt tällaisia haittavaikutuksia.

Nonafact sisältää sen puhdistuksessa käytetyn hiiren monoklonaalisen vasta-aineen aineosia (< 0,1 ng hiiren IgG:tä/IU tekijä IX:ää). Teoriassa Nonafactin käytön yhteydessä voisi siksi muodostua vasta-aineita hiiren proteiinille. Näiden teoriassa mahdollisten hiiren proteiinin vasta-aineiden kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Ks. tietoja infektioita aiheuttavien tekijöiden riskeistä kohdasta 4.4.

#### **4.9 Yliannostus**

Humaani hyytymistekijä IX:n yliannostuksesta johtuvia oireita ei ole raportoitu.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, veren hyytymistekijä IX. ATC-koodi: B02BD04.

Tekijä IX on yksiketjuinen glykoproteiini, jonka molekyylipaino on noin 68 000 daltonia. Se on K-vitamiinista riippuvainen hyytymistekijä ja sitä muodostuu maksassa. Tekijä IX:n aktivoi sisäisellä hyytymistiellä tekijä XIa ja ulkoisella hyytymistiellä tekijä VII/kudostekijäkompleksi. Aktivoitu tekijä IX aktivoi yhdessä tekijä VIII:n kanssa tekijä X:n. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Tämän jälkeen trombiini muuttaa fibrinogeenin fibriniksi ja muodostuu hyytymä. Hemofilia B on sukupuoleen kytkeytyvä perinnöllinen veren hyytymishäiriö. Se johtuu tekijä IX:n vajauksesta ja aiheuttaa runsasta verenvuotoa niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin, joko spontaanisti tai onnettomuuden tai leikkauksen aiheuttaman vamman seurauksena. Plasman tekijä IX -taso saadaan nostettua korvaushoidon avulla, jolloin tekijä IX:n vajaus ja vuototaipumus saadaan väliaikaisesti korjattua.

Riittämättömien tietojen vuoksi Nonafactin antamista alle 6-vuotiaille lapsille ei suositella.

#### **5.2 Farmakokinetiikka**

Nonafactilla saatu tekijä IX:n tason nousu *in vivo* on 1,1 IU/dl kutakin kehon painokiloa kohti annettua IU:ta kohti, mikä vastaa 49 % teoreettisesti lasketusta arvosta *in vivo* (ns. *in vivo* recovery). Nonafactin puoliintumisaika on noin 19 (17 - 21) tuntia.

#### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Plasman hyytymistekijä IX on normaali ihmisen plasman aineosa. Tästä syystä tuotteessa oleva tekijä IX toimii samalla tavalla kuin endogeeninen tekijä IX. Plasman hyytymistekijä IX:llä ei ole tehty tavanomaisia toksisuus- tai mutageenisuustutkimuksia eläimille. Kaneille ja marsuille tehdyissä farmakodynaamisissa tutkimuksissa Nonafactin trombogeenisuus todettiin erittäin vähäiseksi.

### **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

#### **6.1 Apuaineet**

Kuiva-aine:  
Natriumkloridi  
Sakkaroosi  
Histidiini.

Liuotin:  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kesto aika

2 vuotta

Valmistuksen jälkeen:

Käytössä olevan valmisteen on todettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti vakaana 3 tuntia 21 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttöönvalmistus / laimennus (jne.) tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Älä säilytä pakastettuna. Pidä pullo ulkopakkauksessa niiden suojaamiseksi valolta. Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

500 IU: kuiva-ainetta yksi pullo (tyypin I lasia) + liuotinta yksi 5 ml:n pullo (tyypin I lasia), joissa on tulppa (bromobutyylä).

1000 IU: kuiva-ainetta yksi pullo (tyypin I lasia) + liuotinta yksi 10 ml:n pullo (tyypin I lasia), joissa on tulppa (bromobutyylä).

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

*Käyttöön valmistaminen*

1. Aseta molemmat pullo 15°C - 25°C:n lämpötilaan.
2. Poista muovikorkit pulloista.
3. Desinfioi kummankin pullon tulppa 70-prosenttiseen alkoholiin kastetulla harsotupolla.
4. Poista suojuksen siirtoneulan toisesta päästä ja työnnä neula injektioneulasta käytettävää vettä sisältävän pullon tulpan läpi. Poista suojuksen siirtoneulan toisestakin päästä. Käännä liuotinpullo ylösalaisin ja työnnä neula kuiva-aineen sisältävän pullon tulpan läpi.
5. Kallista kuiva-ainepulloa, kun siirrät liuotinta siihen, jotta liuotinta valuu alas pullon reunaan pitkin.
6. Poista tyhjä pullo ja siirtoneula.
7. Pyöritä pulloa varovasti, jotta kaikki kuiva-aine liukenee kunnolla. Liukeneminen tapahtuu 5 minuutin kuluessa. Valmis liuos on kirkasta, sen väri vaihtelee värittömästä vaalean keltaiseen ja sen pH on neutraali.

Tarkasta välittömästi ennen käyttövalmiin lääkeaineen antamista, että kaikki kuiva-aine on liennut ja liuoksen väri on tasainen. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanquin  
Plesmanlaan 125  
NL-1066 CX Amsterdam  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 3.7.2001  
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 3.7.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.6.2010

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.