

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 5 ml wody do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 50 j.m.

Aktywność (w j.m.) jest określona na podstawie jednostopniowego testu krzepnięcia, zgodnego z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu BeneFIX wynosi nie mniej niż 200 j.m./mg białka.

BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa jest oczyszczonym jednołańcuchowym białkiem, zawierającym 415 aminokwasów. Pierwotna sekwencja aminokwasów jest podobna do wariantu allelicznego Ala¹⁴⁸ czynnika krzepnięcia IX otrzymywanego z osocza, przy czym cząsteczka związku rekombinowanego różni się od cząsteczki osoczowego czynnika krzepnięcia pod względem niektórych modyfikacji potranslacyjnych. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest glikoproteiną wydzielaną przez zmodyfikowane genetycznie komórki ssaków, pochodzące z linii komórek jajników chomika chińskiego (CHO).

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka zawiera 25 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biały/prawie biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Dawkowanie leku BeneFIX może być inne niż w przypadku stosowania produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

W celu uzyskania pożądanego poziomu aktywności czynnika IX, zaleca się prowadzenie dokładnego monitorowania oznaczeń aktywności tego czynnika a obliczanie dawek i ewentualna ich modyfikacja powinny uwzględniać aktywność czynnika IX, wskaźniki farmakokinetyczne takie jak okres półtrwania i odzysk oraz informacje o stanie klinicznym pacjenta.

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną. Rzadko wymagane jest podawanie produktów leczniczych zawierających czynnik IX z częstotliwością większą niż raz dziennie.

Ilość jednostek czynnika IX jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odpowiadających aktualnemu standardowi Światowej Organizacji Zdrowia dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyraża się jako wartość odsetkową (w odniesieniu do prawidłowego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowego standardu dla czynnika IX w osoczu).

Jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza. Ustalenie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała wynosi u pacjentów dorosłych (≥ 15 lat) średnio 0,8 j.m./dl (zakres — od 0,4 do 1,4 j.m./dl). Należy indywidualnie analizować wskaźniki farmakokinetyczne w regularnych odstępach czasu i w razie potrzeby, odpowiednio modyfikować dawkowanie.

Wymagane dawkowanie ustala się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times \text{odwrotność obserwowanej wartości odzysku}$$

Dla wartości odzysku wynoszącej 0,7 j.m./dl (średni wzrost czynnika IX):

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times 1,4 \text{ j.m./kg}$$

W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień, aktywność czynnika IX w osoczu nie powinna być mniejsza od podanych wartości (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może być pomocna przy ustalaniu dawek w przypadkach krwawień i operacji chirurgicznych.

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (w % lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
Rodzaj krwawienia		
Wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 24 godziny. Przynajmniej jeden dzień, do czasu ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 24 godziny przez 3-4 dni lub więcej, do czasu ustąpienia bólu i ustąpienia ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Drobne: w tym ekstrakcje zębów	30-60	Co 24 godziny, nie krócej niż jedną dobę, aż do zagojenia.
Większe	80-100 (w okresie przed- i pooperacyjnym)	Powtarzać infuzje co 8-24 godziny, do czasu uzyskania prawidłowego gojenia rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, utrzymując aktywność czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl).

Zaleca się stosowanie odpowiednich metod badania poziomu czynnika IX w czasie leczenia w celu dostosowania wielkości dawki i częstotliwości powtarzania infuzji. Szczególnie w przypadku rozległych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań krzepnięcia (ocena aktywności czynnika IX w osoczu). Zmienna, indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie czynnikiem IX może wyrażać się w różnicy okresu półtrwania i odzysku w warunkach *in vivo*.

BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych (ang. previously treated patients, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres — od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni. U pacjentów w młodszym wieku może być konieczne stosowanie wyższych dawek lub krótszych odstępów pomiędzy dawkami.

Stosowanie u dzieci

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia. W badaniach klinicznych 57% dzieci wymagało zwiększenia stosowanej dawki z uwagi na niższą od spodziewanej wartość odzysku lub w celu uzyskania zadowalającej odpowiedzi terapeutycznej lub ze względu na oba czynniki łącznie; w niektórych przypadkach średnia dawka przekraczała 50 j.m./kg mc. Z tego powodu, w celu właściwego dostosowania dawek, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres półtrwania. Jeżeli podczas rutynowej profilaktyki lub leczenia konieczne było wielokrotne podawanie dawek przekraczających 100 j.m./kg mc., należy rozważyć zmianę na inny produkt zawierający czynnik IX.

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem rozwoju inhibitora czynnika IX. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanego poziomu osoczowej aktywności czynnika IX lub jeżeli właściwie dobrana dawka nie pozwala na skuteczne zahamowanie krwawienia, należy wykonać testy biologiczne na obecność inhibitora czynnika IX.

U pacjentów, u których występuje wysokie miano inhibitora czynnika IX, skuteczność leczenia może być niewystarczająca. W takich przypadkach należy rozważyć możliwość zastosowania innych metod leczenia. Leczenie pacjentów powinno być wówczas prowadzone pod nadzorem lekarzy dysponujących doświadczeniem w prowadzeniu leczenia chorych na hemofilię. Patrz również punkt 4.4.

Sposób podawania

BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej, po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w jałowej wodzie do wstrzykiwań (patrz punkt 6.6.).

BeneFIX należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości infuzji powinien decydować komfort pacjenta.

Podawanie leku we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane (patrz punkty 4.4, 4.8 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Rozpoznana reakcja alergiczna na białka chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niezbyt często spotyka się występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów, otrzymujących produkty zawierające czynnik IX. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono niskie miano inhibitora jednak istotne klinicznie. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych produktem BeneFIX. Miano przeciwciał określa się w jednostkach Bethesda za pomocą odpowiednich testów biologicznych.

Nie ma wystarczających danych z przeprowadzanych badań klinicznych odnośnie wcześniej nieleczonych pacjentów, otrzymujących BeneFIX. Trwają dodatkowe badania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów pediatrycznych uprzednio leczonych, leczonych minimalnie oraz uprzednio nieleczonych. Badania kliniczne produktu BeneFIX nie uwzględniły wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 i więcej lat, aby stwierdzić, czy reagują oni inaczej od młodszych pacjentów. Podobnie jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, należy indywidualnie dobrać dawki dla pacjentów w starszym wieku.

Podobnie jak w przypadku wszystkich podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opisywany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kurczu krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostрым widzeniu i reakcji anafilaktycznej.

W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktoidalnych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX i rozpocząć odpowiednie leczenie. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W

przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia.

W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Z tego powodu u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy wykonać oznaczenie inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów z inhibitorem czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX. Wstępne informacje wskazują, iż może istnieć związek pomiędzy występowaniem mutacji delecji w genie czynnika IX pacjentów a zwiększonym ryzykiem powstawania inhibitorów i ostrą reakcją nadwrażliwości. Pacjenci z rozpoznaną delecją w genie czynnika IX powinni być dodatkowo obserwowani pod kątem pojawienia się symptomów ostrej reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w początkowej fazie ekspozycji na lek.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Dawkowanie u poszczególnych pacjentów należy dostosować do indywidualnych wskaźników farmakokinetycznych.

Wprawdzie produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrylizacji oraz u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowych, podczas stosowania opisywanego produktu u noworodków, pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych lub obciążonych ryzykiem powikłań zakrzepowych bądź rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy oraz koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z tych grup pacjentów należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu BeneFIX w stosunku do zagrożenia związanego z wystąpieniem wspomnianych powikłań.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym (patrz punkty 4.2 i 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej (patrz również punkt 4.8).

Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się produkt BeneFIX. Jednak jak dotąd nie opisano konsekwencji związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji, strzykawkę i roztwór produktu BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BeneFIX w celu indukcji tolerancji immunologicznej.

Dla dobra pacjentów zaleca się, by w miarę możliwości zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu BeneFIX.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji.

4.6 Cięża i laktacja

Nie prowadzono badań nad wpływem czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania czynnika IX w okresie ciąży i karmienia piersią. Z tego powodu czynnik IX powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz okresie karmienia piersią wyłącznie, jeżeli istnieją jednoznaczne wskazania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Do chwili obecnej nie odnotowano działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu BeneFIX, występujących z częstością $\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często). Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu BeneFIX pogrupowano ze względu na częstość występowania na występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$). Najbardziej poważne z nich obejmują: anafilaksję, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, przeciwciała neutralizujące.

Działania niepożądane zostały podane na podstawie doświadczeń z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu leku na rynek, i przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych i częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania oceniano na podstawie analizy uwzględniającej kolejne infuzje i opisywano za pomocą następujących kategorii: niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, uczucie zawrotów głowy (pustki w głowie)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: nudności
Rzadko: wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie kłucia i pieczenia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego
Rzadko: gorączka

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: przeciwciała neutralizujące (hamowanie czynnika IX)*
Rzadko: reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, mogące obejmować anafilaksję*, skurcz oskrzeli/niewydolność oddechową (duszność), niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, przyspieszenie akcji serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, pokrzywkę, wysypkę skórą, uczucie pieczenia kości szczęk i czaszki,

dreszcze, uczucie mrowienia, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, suchy kaszel/kichanie, nieostre widzenie.

* Patrz dodatkowe informacje poniżej.

Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również produkt BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również punkt 4.4).

Jak dotąd nie udało się wyjaśnić etiologii reakcji alergicznych na produkt BeneFIX. Ponieważ opisane reakcje mogą mieć zagrażający życiu przebieg, w razie wystąpienia reakcji alergicznych/anafilaktycznych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również punkt 4.4).

Ze względu na przebieg procesu technologicznego, produkt BeneFIX zawiera śladowe ilości białek pochodzących z komórek chomika, mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. U jednego z 65 pacjentów (łącznie z 9 pacjentami uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących produkt BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą produktu BeneFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej. Brak jest wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po podaniu wysokich dawek osoczonego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i występowanie reakcji alergicznych w przeszłości.

Zaburzenia nerek

W badaniu klinicznym po 12 dniach od podania dawki produktu BeneFIX z powodu incydentu krwawienia stwierdzono zawał nerki u pacjenta z przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C. Jednak nie udało się ustalić związku pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem produktu BeneFIX. W przypadku tego pacjenta kontynuowano podawanie produktu BeneFIX.

Incydenty zakrzepowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania (patrz również punkty 4.2 i 4.4).

Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX

Po wprowadzeniu produktu BeneFIX do obrotu zgłaszano przypadki niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX (patrz również punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogą być związane ze sposobem podawania produktu BeneFIX, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwkrwotoczny czynnik krzepnięcia IX; kod ATC: B02BD09

Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej równej w przybliżeniu 55 000 Daltonów, należąca do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowane DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnątrzpochoďnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpochoďnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX oraz aktywowany czynnik VII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne.

Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią, zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje zmniejszenie poziomu czynnika IX, prowadzące do rozległych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, zarówno samoistnie, jak i w wyniku przypadkowych urazów lub zabiegów operacyjnych. Leczenie substytucyjne powoduje zwiększenie osoczonego stężenia czynnika IX i pozwala na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika krzepnięcia i przeciwdziałania skłonności do krwawień.

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie produktu BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po infuzji produktu BeneFIX u 56 pacjentów z hemofilią B (dane wyjściowe), którzy byli leczeni w przeszłości, stwierdzono wartości odzysku *in vivo* wynoszące od 15 do 62% (średnia $33,7 \pm 10,3\%$). Podanie jednej jednostki międzynarodowej produktu BeneFIX powodowało wzrost poziomu czynnika IX w krwi krążącej o 0,75 j.m./dl (od 0,3 do 1,4 j.m./dl). Okres półtrwania biologicznego wynosił od 11 do 36 godzin (średnio $19,3 \pm 5,0$ godzin).

W przypadku niektórych spośród 56 pacjentów dostępne są dane obejmujące okres do 24 miesięcy od rozpoczęcia badania. Dane farmakokinetyczne charakteryzujące tę grupę w różnych punktach czasowych przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 1. BeneFIX — podsumowanie wskaźników farmakokinetycznych obliczanych na podstawie aktywności ocenianej co miesiąc, w grupie pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni

Wskaźnik	Miesiąc	n	Średnia	Mediana	SD	Zakres	95% CI
Odzysk (%)	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
Wzrost czynnika IX (j.m./dl na j.m./kg mc.)	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
Okres półtrwania eliminacji (godz.)	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-∞} (j.m. × godz./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
Faza początkowa okresu półtrwania (godz.)	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
Klirens (ml/godz./kg mc.)	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 (godz.)	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

W zestawieniu nie uwzględniono danych pochodzących od jednego pacjenta, u którego po 9 miesiącach leczenia obserwowano wytworzenie inhibitora.

AUC_{0-∞} = Pole pod krzywą

MRT = Średni czas pozostawania leku w ustroju

SD = Odchylenie standardowe

CI = Przedział ufności

Wykazano, że wartość odzysku produktu BeneFIX jest o 28% niższa niż w przypadku osoczowego czynnika IX. Wskaźniki farmakokinetyczne produktu BeneFIX oznaczano również po podaniu jednorazowej dawki lub wielokrotnych dawek u różnych gatunków zwierząt; ustalono, że wskaźniki farmakokinetyczne uzyskane w badaniach porównawczych produktu BeneFIX i osoczowego czynnika IX były podobne do wskaźników uzyskanych podczas badań z udziałem ludzi.

Wydaje się, że różnice strukturalne są jednym z czynników odpowiedzialnych za różnice w wartości odzysku między produktem BeneFIX i osoczowym czynnikiem IX.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości, wpływu na upośledzenie płodności i rozwoju płodowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Glicyna

L-Histydyna

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań zgodności opisywanego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Należy stosować wyłącznie dostarczony zestaw do infuzji. Adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów do infuzji może powodować, że leczenie będzie nieskuteczne.

6.3 Okres ważności

3 lata

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast, nie dłużej niż przed upływem trzech godzin od przygotowania. Wykazano, iż lek zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w trakcie użycia przez 3 godziny w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C-8°C. Nie zamrażać.

Jeżeli opisywany produkt jest stosowany w leczeniu ambulatoryjnym, może być wyjęty z lodówki i jednokrotnie przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres nie dłuższy niż 1 miesiąc. Po upływie tego okresu niewykorzystany produkt należy wyrzucić. Ponowne przechowywanie w lodówce jest niedopuszczalne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

250 j.m. proszku w fiolce (szkło typu 1) z korkiem (chlorobutyl) i kapslem typu flip-off (aluminium). Osłona końcówki (bromobutyl) i jałowy zestaw do pobierania roztworu z filtrem, jałowy zestaw do infuzji, 2 gaziki nasączone alkoholem, 2 przylepce.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podawania leku podano w ulotce dla pacjenta, znajdującej się w opakowaniu BeneFIX.

Liofilizowany proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań BeneFIX należy odtwarzać poprzez rozpuszczenie w dostarczonym rozpuszczalniku (woda do wstrzykiwań), używając jałowej, dwustronnej igły do przenoszenia. Odtwarzanie należy wykonywać na płaskim i twardym podłożu, takim jak stół, aby właściwie umieścić igłę na fiolce i wbić pionowo, tj. prostopadle do powierzchni korka. Po wstrzyknięciu rozpuszczalnika, delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

Po odtworzeniu roztwór pobiera się przez jałowy zestaw do pobierania roztworu z filtrem (załączony) do jałowej strzykawki jednorazowej. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny. Jeśli roztwór zawiera widoczne nierozpuszczalne zanieczyszczenia lub ma zmienioną barwę, należy go wyrzucić.

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (IV) po rozpuszczeniu liofilizowanego proszku w dostarczonej wodzie do wstrzykiwań.

Rozpuszczony BeneFIX zawiera polisorbat 80, który ma właściwości przyspieszające ekstrakcję di-(2-etyloheksylo)ftalanu (DEHP) z polichlorku winylu (PCW). Należy o tym pamiętać podczas przygotowywania i podawania produktu BeneFIX. Istotne jest, aby ściśle przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.2.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt ten nie zawiera środków konserwujących, dlatego sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.

Ponieważ nie oceniono stosowania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym, produktu BeneFIX nie należy mieszać z roztworami do infuzji, ani podawać w postaci wlewu kroplowego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27 sierpnia 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 5 ml wody do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 100 j.m./ml.

Aktywność (w j.m.) jest określona na podstawie jednostopniowego testu krzepnięcia, zgodnego z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu BeneFIX wynosi nie mniej niż 200 j.m./mg białka.

BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa jest oczyszczonym jednołańcuchowym białkiem, zawierającym 415 aminokwasów. Pierwotna sekwencja aminokwasów jest podobna do wariantu allelicznego Ala¹⁴⁸ czynnika krzepnięcia IX otrzymywanego z osocza, przy czym cząsteczka związku rekombinowanego różni się od cząsteczki osoczowego czynnika krzepnięcia pod względem niektórych modyfikacji potranslacyjnych. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest glikoproteiną wydzielaną przez zmodyfikowane genetycznie komórki ssaków, pochodzące z linii komórek jajników chomika chińskiego (CHO).

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka zawiera 50 mg sacharozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biały /prawie biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Dawkowanie leku BeneFIX może być inne niż w przypadku stosowania produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

W celu uzyskania pożądanego poziomu aktywności czynnika IX, zaleca się prowadzenie dokładnego monitorowania oznaczeń aktywności tego czynnika a obliczanie dawek i ewentualna ich modyfikacja powinny uwzględniać aktywność czynnika IX, wskaźniki farmakokinetyczne takie jak okres półtrwania i odzysk oraz informacje o stanie klinicznym pacjenta.

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną. Rzadko wymagane jest podawanie produktów leczniczych zawierających czynnik IX z częstotliwością większą niż raz dziennie.

Ilość jednostek czynnika IX jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odpowiadających aktualnemu standardowi Światowej Organizacji Zdrowia dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyraża się jako wartość odsetkową (w odniesieniu do prawidłowego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowego standardu dla czynnika IX w osoczu).

Jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza. Ustalenie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała wynosi u pacjentów dorosłych (≥ 15 lat) średnio 0,8 j.m./dl (zakres — od 0,4 do 1,4 j.m./dl). Należy indywidualnie analizować wskaźniki farmakokinetyczne w regularnych odstępach czasu i w razie potrzeby, odpowiednio modyfikować dawkowanie.

Wymagane dawkowanie ustala się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times \text{odwrotność obserwowanej wartości odzysku}$$

Dla wartości odzysku wynoszącej 0,7 j.m./dl (średni wzrost czynnika IX):

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times 1,4 \text{ j.m./kg}$$

W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień, aktywność czynnika IX w osoczu nie powinna być mniejsza od podanych wartości (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może być pomocna przy ustalaniu dawek w przypadkach krwawień i operacji chirurgicznych.

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (w % lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
Rodzaj krwawienia		
Wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 24 godziny. Przynajmniej jeden dzień, do czasu ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 24 godziny przez 3-4 dni lub więcej, do czasu ustąpienia bólu i ustąpienia ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Drobne: w tym ekstrakcje zębów	30-60	Co 24 godziny, nie krócej niż jedną dobę, aż do zagojenia.
Większe	80-100 (w okresie przed- i pooperacyjnym)	Powtarzać infuzje co 8-24 godziny, do czasu uzyskania prawidłowego gojenia rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, utrzymując aktywność czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl).

Zaleca się stosowanie odpowiednich metod badania poziomu czynnika IX w czasie leczenia w celu dostosowania wielkości dawki i częstotliwości powtarzania infuzji. Szczególnie w przypadku rozległych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań krzepnięcia (ocena aktywności czynnika IX w osoczu). Zmienna, indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie czynnikiem IX może wyrażać się w różnicy okresu półtrwania i odzysku w warunkach *in vivo*.

BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych (ang. previously treated patients, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres — od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni. U pacjentów w młodszym wieku może być konieczne stosowanie wyższych dawek lub krótszych odstępów pomiędzy dawkami.

Stosowanie u dzieci

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia. W badaniach klinicznych 57% dzieci wymagało zwiększenia stosowanej dawki z uwagi na niższą od spodziewanej wartość odzysku lub w celu uzyskania zadowalającej odpowiedzi terapeutycznej lub ze względu na oba czynniki łącznie; w niektórych przypadkach średnia dawka przekraczała 50 j.m./kg mc. Z tego powodu, w celu właściwego dostosowania dawek, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres półtrwania. Jeżeli podczas rutynowej profilaktyki lub leczenia konieczne było wielokrotne podawanie dawek przekraczających 100 j.m./kg mc., należy rozważyć zmianę na inny produkt zawierający czynnik IX.

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem rozwoju inhibitora czynnika IX. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanego poziomu osoczowej aktywności czynnika IX lub jeżeli właściwie dobrana dawka nie pozwala na skuteczne zahamowanie krwawienia, należy wykonać testy biologiczne na obecność inhibitora czynnika IX.

U pacjentów, u których występuje wysokie miano inhibitora czynnika IX, skuteczność leczenia może być niewystarczająca. W takich przypadkach należy rozważyć możliwość zastosowania innych metod leczenia. Leczenie pacjentów powinno być wówczas prowadzone pod nadzorem lekarzy dysponujących doświadczeniem w prowadzeniu leczenia chorych na hemofilię. Patrz również punkt 4.4.

Sposób podawania

BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej, po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w jałowej wodzie do wstrzykiwań (patrz punkt 6.6.).

BeneFIX należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości infuzji powinien decydować komfort pacjenta.

Podawanie leku we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane (patrz punkty 4.4, 4.8 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Rozpoznana reakcja alergiczna na białka od chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niezbyt często spotyka się występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów, otrzymujących produkty zawierające czynnik IX. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono niskie miano inhibitora jednak istotne klinicznie. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych produktem BeneFIX. Miano przeciwciał określa się w jednostkach Bethesda za pomocą odpowiednich testów biologicznych.

Nie ma wystarczających danych z przeprowadzanych badań klinicznych odnośnie wcześniej nieleczonych pacjentów, otrzymujących BeneFIX. Trwają dodatkowe badania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów pediatrycznych uprzednio leczonych, leczonych minimalnie oraz uprzednio nieleczonych. Badania kliniczne produktu BeneFIX nie uwzględniły wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 i więcej lat, aby stwierdzić, czy reagują oni inaczej od młodszych pacjentów. Podobnie jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, należy indywidualnie dobrać dawki dla pacjentów w starszym wieku.

Podobnie jak w przypadku wszystkich podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opisywany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kurczu krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostrym widzeniu i reakcji anafilaktycznej.

W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktoidalnych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX i rozpocząć odpowiednie leczenie. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W

przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia.

W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Z tego powodu u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy wykonać oznaczenie inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów z inhibitorem czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX. Wstępne informacje wskazują, iż może istnieć związek pomiędzy występowaniem mutacji delecji w genie czynnika IX pacjentów a zwiększonym ryzykiem powstawania inhibitorów i ostrą reakcją nadwrażliwości. Pacjenci z rozpoznaną delecją w genie czynnika IX powinni być dodatkowo obserwowani pod kątem pojawienia się symptomów ostrej reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w początkowej fazie ekspozycji na lek.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Dawkowanie u poszczególnych pacjentów należy dostosować do indywidualnych wskaźników farmakokinetycznych.

Wprawdzie produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrynolizy oraz u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowych, podczas stosowania opisywanego produktu u noworodków, pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych lub obciążonych ryzykiem powikłań zakrzepowych bądź rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy oraz koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z tych grup pacjentów należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu BeneFIX w stosunku do zagrożenia związanego z wystąpieniem wspomnianych powikłań.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym (patrz punkty 4.2 i 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej (patrz również punkt 4.8).

Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się produkt BeneFIX. Jednak jak dotąd nie opisano konsekwencji związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji, strzykawkę i roztwór produktu BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BeneFIX w celu indukcji tolerancji immunologicznej.

Dla dobra pacjentów zaleca się, by w miarę możliwości zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu BeneFIX.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji.

4.6 Cięża i laktacja

Nie prowadzono badań nad wpływem czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania czynnika IX w okresie ciąży i karmienia piersią. Z tego powodu czynnik IX powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz okresie karmienia piersią wyłącznie, jeżeli istnieją jednoznaczne wskazania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Do chwili obecnej nie odnotowano działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu BeneFIX, występujących z częstością $\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często). Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu BeneFIX pogrupowano ze względu na częstość występowania na występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$). Najbardziej poważne z nich obejmują: anafilaksję, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, przeciwciała neutralizujące.

Działania niepożądane zostały podane na podstawie doświadczeń z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu leku na rynek, i przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych i częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania oceniano na podstawie analizy uwzględniającej kolejne infuzje i opisywano za pomocą następujących kategorii: niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, uczucie zawrotów głowy (pustki w głowie)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: nudności
Rzadko: wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie kłucia i pieczenia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego
Rzadko: gorączka

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: przeciwciała neutralizujące (hamowanie czynnika IX)*
Rzadko: reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, mogące obejmować anafilaksję*, skurcz oskrzeli/niewydolność oddechową (duszność), niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, przyspieszenie akcji serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, pokrzywkę, wysypkę skórą, uczucie pieczenia kości szczęk i czaszki,

dreszcze, uczucie mrowienia, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, suchy kaszel/kichanie, nieostre widzenie.

*Patrz dodatkowe informacje poniżej.

Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również produkt BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również punkt 4.4).

Jak dotąd nie udało się wyjaśnić etiologii reakcji alergicznych na produkt BeneFIX. Ponieważ opisane reakcje mogą mieć zagrażający życiu przebieg, w razie wystąpienia reakcji alergicznych/anafilaktycznych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również punkt 4.4).

Ze względu na przebieg procesu technologicznego, produkt BeneFIX zawiera śladowe ilości białek pochodzących z komórek chomika, mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. U jednego z 65 pacjentów (łącznie z 9 pacjentami uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących produkt BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą produktu BeneFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej. Brak jest wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po podaniu wysokich dawek osoczonego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i występowanie reakcji alergicznych w przeszłości.

Zaburzenia nerek

W badaniu klinicznym po 12 dniach od podania dawki produktu BeneFIX z powodu incydentu krwawienia stwierdzono zawał nerki u pacjenta z przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C. Jednak nie udało się ustalić związku pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem produktu BeneFIX. W przypadku tego pacjenta kontynuowano podawanie produktu BeneFIX.

Incydenty zakrzepowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania (patrz również punkty 4.2 i 4.4).

Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX

Po wprowadzeniu produktu BeneFIX do obrotu zgłaszano przypadki niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX (patrz również punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogą być związane ze sposobem podawania produktu BeneFIX, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwkrwotoczny czynnik krzepnięcia IX; kod ATC: B02BD09

Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej równej w przybliżeniu 55 000 Daltonów, należąca do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowane DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX oraz aktywowany czynnik VII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne.

Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią, zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje zmniejszenie poziomu czynnika IX, prowadzące do rozległych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, zarówno samoistnie, jak i w wyniku przypadkowych urazów lub zabiegów operacyjnych. Leczenie substytucyjne powoduje zwiększenie osoczonego stężenia czynnika IX i pozwala na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika krzepnięcia i przeciwdziała skłonności do krwawień.

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie produktu BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po infuzji produktu BeneFIX u 56 pacjentów z hemofilią B (dane wyjściowe), którzy byli leczeni w przeszłości, stwierdzono wartości odzysku *in vivo* wynoszące od 15 do 62% (średnia $33,7 \pm 10,3\%$). Podanie jednej jednostki międzynarodowej produktu BeneFIX powodowało wzrost poziomu czynnika IX w krwi krążącej o 0,75 j.m./dl (od 0,3 do 1,4 j.m./dl). Okres półtrwania biologicznego wynosił od 11 do 36 godzin (średnio $19,3 \pm 5,0$ godzin).

W przypadku niektórych spośród 56 pacjentów dostępne są dane obejmujące okres 24 miesięcy od rozpoczęcia badania. Dane farmakokinetyczne charakteryzujące tę grupę w różnych punktach czasowych przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 1. BeneFIX - podsumowanie wskaźników farmakokinetycznych obliczanych na podstawie aktywności ocenianej co miesiąc, w grupie pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni

Wskaźnik	Miesiąc	n	Średnia	Mediana	SD	Zakres	95% CI
Odzysk (%)	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
Wzrost czynnika IX (j.m./dl na j.m./kg mc.)	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
Okres półtrwania eliminacji (godz.)	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-∞} (j.m. × godz./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
Faza początkowa okresu półtrwania (godz.)	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
Klirens (ml/godz./kg mc.)	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 (godz.)	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

W zestawieniu nie uwzględniono danych pochodzących od jednego pacjenta, u którego po 9 miesiącach leczenia obserwowano wytworzenie inhibitora.

AUC_{0-∞} = Pole pod krzywą

MRT = Średni czas pozostawania leku w ustroju

SD = Odchylenie standardowe

CI = Przedział ufności

Wykazano, że wartość odzysku produktu BeneFIX jest o 28% niższa niż w przypadku osoczowego czynnika IX. Wskaźniki farmakokinetyczne produktu BeneFIX oznaczano również po podaniu jednorazowej dawki lub wielokrotnych dawek u różnych gatunków zwierząt; ustalono, że wskaźniki farmakokinetyczne uzyskane w badaniach porównawczych produktu BeneFIX i osoczowego czynnika IX były podobne do wskaźników uzyskanych podczas badań z udziałem ludzi.

Wydaje się, że różnice strukturalne są jednym z czynników odpowiedzialnych za różnice w wartości odzysku między produktem BeneFIX i osoczymym czynnikiem IX.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości, wpływu na upośledzenie płodności i rozwoju płodowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Glicyna

L-Histydyna

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań zgodności opisywanego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Należy stosować wyłącznie dostarczony zestaw do infuzji. Adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów do infuzji może powodować, że leczenie będzie nieskuteczne.

6.3 Okres ważności

3 lata

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast, nie dłużej niż przed upływem trzech godzin od przygotowania. Wykazano, iż lek zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w trakcie użycia przez 3 godziny w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C-8°C. Nie zamrażać.

Jeżeli opisywany produkt jest stosowany w leczeniu ambulatoryjnym, może być wyjęty z lodówki i jednokrotnie przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres nie dłuższy niż 1 miesiąc. Po upływie tego okresu niewykorzystany produkt należy wyrzucić. Ponowne przechowywanie w lodówce jest niedopuszczalne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

500 j.m. proszku w fiolce (szkło typu 1) z korkiem (chlorobutyl) i kapslem typu flip-off (aluminium). Osłona końcówki (bromobutyl) i jałowy zestaw do pobierania roztworu z filtrem, jałowy zestaw do infuzji, 2 gaziki nasączone alkoholem, 2 przylepce.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podawania leku podano w ulotce dla pacjenta, znajdujących się w opakowaniu BeneFIX.

Liofilizowany proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań leku BeneFIX należy odtwarzać poprzez rozpuszczenie w dostarczonym rozpuszczalniku (woda do wstrzykiwań), używając jałowej, dwustronnej igły do przenoszenia. Odtwarzanie należy wykonywać na płaskim i twardym podłożu, takim jak stół, aby właściwie umieścić igłę na fiolce i wbić pionowo, tj. prostopadle do powierzchni korka. Po wstrzyknięciu rozpuszczalnika, delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

Po odtworzeniu roztwór pobiera się przez jałowy zestaw do pobierania roztworu z filtrem (załączony) do jałowej strzykawki jednorazowej. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny. Jeśli roztwór zawiera widoczne nierozpuszczalne zanieczyszczenia lub ma zmienioną barwę, należy go wyrzucić.

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (IV) po rozpuszczeniu liofilizowanego proszku w dostarczonej wodzie do wstrzykiwań.

Rozpuszczony BeneFIX zawiera polisorbat 80, który ma właściwości przyspieszające ekstrakcję di-(2-etyloheksylo)ftalanu (DEHP) z polichloroku winylu (PCW). Należy o tym pamiętać podczas przygotowywania i podawania produktu BeneFIX. Istotne jest, aby ściśle przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.2.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt ten nie zawiera środków konserwujących, dlatego sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.

Ponieważ nie oceniono stosowania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym, produktu BeneFIX nie należy mieszać z roztworami do infuzji, ani podawać w postaci wlewu kroplowego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27 sierpnia 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 100 j.m.

Aktywność (w j.m.) jest określona na podstawie jednostopniowego testu krzepnięcia, zgodnego z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu BeneFIX wynosi nie mniej niż 200 j.m./mg białka.

BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa jest oczyszczonym jednołańcuchowym białkiem, zawierającym 415 aminokwasów. Pierwotna sekwencja aminokwasów jest podobna do wariantu allelicznego Ala¹⁴⁸ czynnika krzepnięcia IX otrzymywanego z osocza, przy czym cząsteczka związku rekombinowanego różni się od cząsteczki osoczowego czynnika krzepnięcia pod względem niektórych modyfikacji potranslacyjnych. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest glikoproteiną wydzielaną przez zmodyfikowane genetycznie komórki ssaków, pochodzące z linii komórek jajników chomika chińskiego (CHO).

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka zawiera 100 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biały/prawie biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Dawkowanie leku BeneFIX może być inne niż w przypadku stosowania produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

W celu uzyskania pożądanego poziomu aktywności czynnika IX, zaleca się prowadzenie dokładnego monitorowania oznaczeń aktywności tego czynnika a obliczanie dawek i ewentualna ich modyfikacja powinny uwzględniać aktywność czynnika IX, wskaźniki farmakokinetyczne takie jak okres półtrwania i odzysk oraz informacje o stanie klinicznym pacjenta.

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną. Rzadko wymagane jest podawanie produktów leczniczych zawierających czynnik IX z częstotliwością większą niż raz dziennie.

Ilość jednostek czynnika IX jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odpowiadających aktualnemu standardowi Światowej Organizacji Zdrowia dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyraża się jako wartość odsetkową (w odniesieniu do prawidłowego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowego standardu dla czynnika IX w osoczu).

Jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza. Ustalenie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała wynosi u pacjentów dorosłych (≥ 15 lat) średnio 0,8 j.m./dl (zakres — od 0,4 do 1,4 j.m./dl). Należy indywidualnie analizować wskaźniki farmakokinetyczne w regularnych odstępach czasu i w razie potrzeby, odpowiednio modyfikować dawkowanie.

Wymagane dawkowanie ustala się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times \text{odwrotność obserwowanej wartości odzysku}$$

Dla wartości odzysku wynoszącej 0,7 j.m./dl (średni wzrost czynnika IX):

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times 1,4 \text{ j.m./kg}$$

W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień, aktywność czynnika IX w osoczu nie powinna być mniejsza od podanych wartości (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może być pomocna przy ustalaniu dawek w przypadkach krwawień i operacji chirurgicznych.

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (w % lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
Rodzaj krwawienia		
Wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 24 godziny. Przynajmniej jeden dzień, do czasu ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 24 godziny przez 3-4 dni lub więcej, do czasu ustąpienia bólu i ustąpienia ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Drobne: w tym ekstrakcje zębów	30-60	Co 24 godziny, nie krócej niż jedną dobę, aż do zagojenia.
Większe	80-100 (w okresie przed- i pooperacyjnym)	Powtarzać infuzje co 8-24 godziny, do czasu uzyskania prawidłowego gojenia rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, utrzymując aktywność czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl).

Zaleca się stosowanie odpowiednich metod badania poziomu czynnika IX w czasie leczenia w celu dostosowania wielkości dawki i częstotliwości powtarzania infuzji. Szczególnie w przypadku rozległych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań krzepnięcia (ocena aktywności czynnika IX w osoczu). Zmienna, indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie czynnikiem IX może wyrażać się w różnicy okresu półtrwania i odzysku w warunkach *in vivo*.

BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych (ang. previously treated patients, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres — od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni. U pacjentów w młodszym wieku może być konieczne stosowanie wyższych dawek lub krótszych odstępów pomiędzy dawkami.

Stosowanie u dzieci

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia. W badaniach klinicznych 57% dzieci wymagało zwiększenia stosowanej dawki z uwagi na niższą od spodziewanej wartość odzysku lub w celu uzyskania zadowalającej odpowiedzi terapeutycznej lub ze względu na oba czynniki łącznie; w niektórych przypadkach średnia dawka przekraczała 50 j.m./kg mc. Z tego powodu, w celu właściwego dostosowania dawek, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres półtrwania. Jeżeli podczas rutynowej profilaktyki lub leczenia konieczne było wielokrotne podawanie dawek przekraczających 100 j.m./kg mc., należy rozważyć zmianę na inny produkt zawierający czynnik IX.

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem rozwoju inhibitora czynnika IX. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanego poziomu osoczowej aktywności czynnika IX lub jeżeli właściwie dobrana dawka nie pozwala na skuteczne zahamowanie krwawienia, należy wykonać testy biologiczne na obecność inhibitora czynnika IX.

U pacjentów, u których występuje wysokie miano inhibitora czynnika IX, skuteczność leczenia może być niewystarczająca. W takich przypadkach należy rozważyć możliwość zastosowania innych metod leczenia. Leczenie pacjentów powinno być wówczas prowadzone pod nadzorem lekarzy dysponujących doświadczeniem w prowadzeniu leczenia chorych na hemofilię. Patrz również punkt 4.4.

Sposób podawania

BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej, po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w jałowej wodzie do wstrzykiwań (patrz punkt 6.6.).

BeneFIX należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości infuzji powinien decydować komfort pacjenta.

Podawanie leku we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane (patrz punkty 4.4, 4.8 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
Rozpoznana reakcja alergiczna na białka pochodzące od chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niezbyt często spotyka się występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów, otrzymujących produkty zawierające czynnik IX. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono niskie miano inhibitora jednak istotne klinicznie. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych produktem BeneFIX. Miano przeciwciał określa się w jednostkach Bethesda za pomocą odpowiednich testów biologicznych.

Nie ma wystarczających danych z przeprowadzanych badań klinicznych odnośnie wcześniej nieleczonych pacjentów, otrzymujących BeneFIX. Trwają dodatkowe badania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów pediatrycznych uprzednio leczonych, leczonych minimalnie oraz uprzednio nieleczonych. Badania kliniczne produktu BeneFIX nie uwzględniły wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 i więcej lat, aby stwierdzić, czy reagują oni inaczej od młodszych pacjentów. Podobnie jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, należy indywidualnie dobrać dawki dla pacjentów w starszym wieku.

Podobnie jak w przypadku wszystkich podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opisywany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kurczu krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostrym widzeniu i reakcji anafilaktycznej.

W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktoidalnych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX i rozpocząć odpowiednie leczenie. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opowiania krwawienia.

W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Z tego powodu u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy wykonać oznaczenie inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów z inhibitorem czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX. Wstępne informacje wskazują, iż może istnieć związek pomiędzy występowaniem mutacji delecji w genie czynnika IX pacjentów a zwiększonym ryzykiem powstawania inhibitorów i ostrą reakcją nadwrażliwości. Pacjenci z rozpoznaną delecją w genie czynnika IX powinni być dodatkowo obserwowani pod kątem pojawienia się symptomów ostrej reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w początkowej fazie ekspozycji na lek.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Dawkowanie u poszczególnych pacjentów należy dostosować do indywidualnych wskaźników farmakokinetycznych.

Wprawdzie produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrynolizy oraz u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowych, podczas stosowania opisywanego produktu u noworodków, pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych lub obciążonych ryzykiem powikłań zakrzepowych bądź rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy oraz koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z tych grup pacjentów należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu BeneFIX w stosunku do zagrożenia związanego z wystąpieniem wspomnianych powikłań.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym (patrz punkty 4.2 i 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej (patrz również punkt 4.8).

Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się produkt BeneFIX. Jednak jak dotąd nie opisano konsekwencji związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji, strzykawkę i roztwór produktu BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BeneFIX w celu indukcji tolerancji immunologicznej.

Dla dobra pacjentów zaleca się, by w miarę możliwości zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu BeneFIX.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji.

4.6 Cięża i laktacja

Nie prowadzono badań nad wpływem czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania czynnika IX w okresie ciąży i karmienia piersią. Z tego powodu czynnik IX powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz okresie karmienia piersią wyłącznie, jeżeli istnieją jednoznaczne wskazania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Do chwili obecnej nie odnotowano działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu BeneFIX, występujących z częstością $\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często). Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu BeneFIX pogrupowano ze względu na częstość występowania na występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$). Najbardziej poważne z nich obejmują: anafilaksję, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, przeciwciała neutralizujące.

Działania niepożądane zostały podane na podstawie doświadczeń z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu leku na rynek, i przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych i częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania oceniano na podstawie analizy uwzględniającej kolejne infuzje i opisywano za pomocą następujących kategorii: niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, uczucie zawrotów głowy (pustki w głowie)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: nudności
Rzadko: wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie kłucia i pieczenia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego
Rzadko: gorączka

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: przeciwciała neutralizujące (hamowanie czynnika IX)*
Rzadko: reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, mogące obejmować anafilaksję*, skurcz oskrzeli/niewydolność oddechową, duszność, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, przyspieszenie akcji serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, pokrzywkę, wysypkę skórą, uczucie pieczenia kości szczęk i czaszki, dreszcze, uczucie mrowienia, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, suchy kaszel/kichanie, nieostre widzenie.

* Patrz dodatkowe informacje poniżej.

Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również produkt BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również punkt 4.4).

Jak dotąd nie udało się wyjaśnić etiologii reakcji alergicznych na produkt BeneFIX. Ponieważ opisane reakcje mogą mieć zagrażający życiu przebieg, w razie wystąpienia reakcji alergicznych/anafilaktycznych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również punkt 4.4).

Ze względu na przebieg procesu technologicznego, produkt BeneFIX zawiera śladowe ilości białek pochodzących z komórek chomika, mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. U jednego z 65 pacjentów (łącznie z 9 pacjentami uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących produkt BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą produktu BeneFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej. Brak jest wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po podaniu wysokich dawek osoczowego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i występowanie reakcji alergicznych w przeszłości.

Zaburzenia nerek

W badaniu klinicznym po 12 dniach od podania dawki produktu BeneFIX z powodu incydentu krwawienia stwierdzono zawał nerki u pacjenta z przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C. Jednak nie udało się ustalić związku pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem produktu BeneFIX. W przypadku tego pacjenta kontynuowano podawanie produktu BeneFIX.

Incydenty zakrzepowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania (patrz również punkty 4.2 i 4.4).

Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX

Po wprowadzeniu produktu BeneFIX do obrotu zgłaszano przypadki niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX (patrz również punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogą być związane ze sposobem podawania produktu BeneFIX, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwkrwotoczny czynnik krzepnięcia IX; kod ATC: B02BD09

Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej równej w przybliżeniu 55 000 Daltonów, należąca do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowany DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX oraz aktywowany czynnik VII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne.

Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią, zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje zmniejszenie poziomu czynnika IX, prowadzące do rozległych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, zarówno samoistnie, jak i w wyniku przypadkowych urazów lub zabiegów operacyjnych. Leczenie substytucyjne powoduje zwiększenie osoczonego stężenia czynnika IX i pozwala na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika krzepnięcia i przeciwdziała skłonności do krwawień.

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie produktu BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po infuzji produktu BeneFIX u 56 pacjentów z hemofilią B (dane wyjściowe), którzy byli leczeni w przeszłości, stwierdzono wartości odzysku *in vivo* wynoszące od 15 do 62% (średnia $33,7 \pm 10,3\%$). Podanie jednej jednostki międzynarodowej produktu BeneFIX powodowało wzrost poziomu czynnika IX w krwi krążącej o 0,75 j.m./dl (od 0,3 do 1,4 j.m./dl). Okres półtrwania biologicznego wynosił od 11 do 36 godzin (średnio $19,3 \pm 5,0$ godzin).

W przypadku niektórych spośród 56 pacjentów dostępne są dane obejmujące okres 24 miesięcy od rozpoczęcia badania. Dane farmakokinetyczne charakteryzujące tę grupę w różnych punktach czasowych przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 1. BeneFIX - podsumowanie wskaźników farmakokinetycznych obliczanych na podstawie aktywności ocenianej co miesiąc, w grupie pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni

Wskaźnik	Miesiąc	n	Średnia	Mediana	SD	Zakres	95% CI
Odzysk (%)	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
Wzrost czynnika IX (j.m./dl na j.m./kg mc.)	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
Okres półtrwania eliminacji (godz.)	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-∞} (j.m. × godz./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
Faza początkowa okresu półtrwania (godz.)	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
Klirens (ml/godz./kg mc.)	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 (godz.)	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

W zestawieniu nie uwzględniono danych pochodzących od jednego pacjenta, u którego po 9 miesiącach leczenia obserwowano wytworzenie inhibitora.

AUC_{0-∞} = Pole pod krzywą

MRT = Średni czas pozostawania leku w ustroju

SD = Odchylenie standardowe

CI = Przedział ufności

Wykazano, że wartość odzysku produktu BeneFIX jest o 28% niższa niż w przypadku osoczowego czynnika IX. Wskaźniki farmakokinetyczne produktu BeneFIX oznaczano również po podaniu jednorazowej dawki lub wielokrotnych dawek u różnych gatunków zwierząt; ustalono, że wskaźniki farmakokinetyczne uzyskane w badaniach porównawczych produktu BeneFIX i osoczowego czynnika IX były podobne do wskaźników uzyskanych podczas badań z udziałem ludzi.

Wydaje się, że różnice strukturalne są jednym z czynników odpowiedzialnych za różnice w wartości odzysku między produktem BeneFIX i osoczymym czynnikiem IX.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości, wpływu na upośledzenie płodności i rozwoju płodowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Glicyna

L-Histydyna

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań zgodności opisywanego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Należy stosować wyłącznie dostarczony zestaw do infuzji. Adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów do infuzji może powodować, że leczenie będzie nieskuteczne.

6.3 Okres ważności

3 lata

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania. Wykazano, iż lek zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w trakcie użycia przez 3 godziny w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C- 8°C. Nie zamrażać.

Jeżeli opisywany produkt jest stosowany w leczeniu ambulatoryjnym, może być wyjęty z lodówki i jednokrotnie przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres nie dłuższy niż 1 miesiąc. Po upływie tego okresu niewykorzystany produkt należy wyrzucić. Ponowne przechowywanie w lodówce jest niedopuszczalne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1000 j.m. proszku w fiolce (szkło typu 1) z korkiem (chlorobutyl) i kapslem typu flip-off (aluminium). Osłona końcówki (bromobutyl) i jałowy zestaw do pobierania roztworu z filtrem, jałowy zestaw do infuzji, 2 gaziki nasączone alkoholem, 2 przylepce.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podawania leku podano w ulotce dla pacjenta, znajdującej się w opakowaniu BeneFIX.

Liofilizowany proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań BeneFIX należy odtwarzać poprzez rozpuszczenie w dostarczonym rozpuszczalniku (woda do wstrzykiwań), używając jałowej, dwustronnej igły do przenoszenia. Odtwarzanie należy wykonywać na płaskim i twardym podłożu, takim jak stół, aby właściwie umieścić igłę na fiolce i wbić pionowo, tj. prostopadle do powierzchni korka. Po wstrzyknięciu rozpuszczalnika, delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

Po odtworzeniu roztwór pobiera się przez jałowy zestaw do pobierania roztworu z filtrem (załączony) do jałowej strzykawki jednorazowej. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny. Jeśli roztwór zawiera widoczne nierozpuszczalne zanieczyszczenia lub ma zmienioną barwę, należy go wyrzucić.

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (IV) po rozpuszczeniu liofilizowanego proszku w dostarczonej wodzie do wstrzykiwań.

Rozpuszczony BeneFIX zawiera polisorbat 80, który ma właściwości przyspieszające ekstrakcję di-(2-etyloheksylo)ftalanu (DEHP) z polichloroku winylu (PCW). Należy o tym pamiętać podczas przygotowywania i podawania produktu BeneFIX. Istotne jest, aby ściśle przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.2.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt ten nie zawiera środków konserwujących, dlatego sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

Ponieważ nie oceniono stosowania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym, produktu BeneFIX nie należy mieszać z roztworami do infuzji, ani podawać w postaci wlewu kroplowego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27 sierpnia 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 50 j.m.

Aktywność (w j.m.) jest określona na podstawie jednostopniowego testu krzepnięcia, zgodnego z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu BeneFIX wynosi nie mniej niż 200 j.m./mg białka.

BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa jest oczyszczonym jednołańcuchowym białkiem, zawierającym 415 aminokwasów. Pierwotna sekwencja aminokwasów jest podobna do wariantu allelicznego Ala¹⁴⁸ czynnika krzepnięcia IX otrzymywanego z osocza, przy czym cząsteczka związku rekombinowanego różni się od cząsteczki osoczowego czynnika krzepnięcia pod względem niektórych modyfikacji potranslacyjnych. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest glikoproteiną wydzielaną przez zmodyfikowane genetycznie komórki ssaków, pochodzące z linii komórek jajników chomika chińskiego (CHO).

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka zawiera 40 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biały/prawie biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Dawkowanie leku BeneFIX może być inne niż w przypadku stosowania produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

W celu uzyskania pożądanego poziomu aktywności czynnika IX, zaleca się prowadzenie dokładnego monitorowania oznaczeń aktywności tego czynnika a obliczanie dawek i ewentualna ich modyfikacja powinny uwzględniać aktywność czynnika IX, wskaźniki farmakokinetyczne takie jak okres półtrwania i odzysk oraz informacje o stanie klinicznym pacjenta.

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną. Rzadko wymagane jest podawanie produktów leczniczych zawierających czynnik IX z częstotliwością większą niż raz dziennie.

Ilość jednostek czynnika IX jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odpowiadających aktualnemu standardowi Światowej Organizacji Zdrowia dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyraża się jako wartość odsetkową (w odniesieniu do prawidłowego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowego standardu dla czynnika IX w osoczu).

Jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza. Ustalenie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała wynosi u pacjentów dorosłych (≥ 15 lat) średnio 0,8 j.m./dl (zakres — od 0,4 do 1,4 j.m./dl). Należy indywidualnie analizować wskaźniki farmakokinetyczne w regularnych odstępach czasu i w razie potrzeby, odpowiednio modyfikować dawkowanie.

Wymagane dawkowanie ustala się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times \text{odwrotność obserwowanej wartości odzysku}$$

Dla wartości odzysku wynoszącej 0,8 j.m./dl (średni wzrost czynnika IX):

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times 1,3 \text{ j.m./kg}$$

W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień, aktywność czynnika IX w osoczu nie powinna być mniejsza od podanych wartości (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może być pomocna przy ustalaniu dawek w przypadkach krwawień i operacji chirurgicznych.

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (w % lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
Rodzaj krwawienia		
Wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 24 godziny. Przynajmniej jeden dzień, do czasu ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 24 godziny przez 3-4 dni lub więcej, do czasu ustąpienia bólu i ustąpienia ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Drobne: w tym ekstrakcje zębów	30-60	Co 24 godziny, nie krócej niż jedną dobę, aż do zagojenia.
Większe	80-100 (w okresie przed- i pooperacyjnym)	Powtarzać infuzje co 8-24 godziny, do czasu uzyskania prawidłowego gojenia rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, utrzymując aktywność czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl)

Zaleca się stosowanie odpowiednich metod badania poziomu czynnika IX w czasie leczenia w celu dostosowania wielkości dawki i częstotliwości powtarzania infuzji. Szczególnie w przypadku rozległych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań krzepnięcia (ocena aktywności czynnika IX w osoczu). Zmienna, indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie czynnikiem IX może wyrażać się w różnicy okresu półtrwania i odzysku w warunkach *in vivo*.

BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych (ang. previously treated patients, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres — od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni. U pacjentów w młodszym wieku może być konieczne stosowanie wyższych dawek lub krótszych odstępów pomiędzy dawkami.

Stosowanie u dzieci

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia. W badaniach klinicznych 57% dzieci wymagało zwiększenia stosowanej dawki z uwagi na niższą od spodziewanej wartość odzysku lub w celu uzyskania zadowalającej odpowiedzi terapeutycznej lub ze względu na oba czynniki łącznie; w niektórych przypadkach średnia dawka przekraczała 50 j.m./kg mc. Z tego powodu, w celu właściwego dostosowania dawek, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres półtrwania. Jeżeli podczas rutynowej profilaktyki lub leczenia konieczne było wielokrotne podawanie dawek przekraczających 100 j.m./kg mc., należy rozważyć zmianę na inny produkt zawierający czynnik IX.

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem rozwoju inhibitora czynnika IX. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanego poziomu osoczowej aktywności czynnika IX lub jeżeli właściwie dobrana dawka nie pozwala na skuteczne zahamowanie krwawienia, należy wykonać testy biologiczne na obecność inhibitora czynnika IX.

U pacjentów, u których występuje wysokie miano inhibitora czynnika IX, skuteczność leczenia może być niewystarczająca. W takich przypadkach należy rozważyć możliwość zastosowania innych metod leczenia. Leczenie pacjentów powinno być wówczas prowadzone pod nadzorem lekarzy dysponujących doświadczeniem w prowadzeniu leczenia chorych na hemofilię. Patrz również punkt 4.4.

Sposób podawania

BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej, po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w 0,234% roztworze chlorku sodu (patrz punkt 6.6.).

BeneFIX należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości infuzji powinien decydować komfort pacjenta.

Podawanie leku we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane (patrz punkty 4.4, 4.8 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
Rozpoznana reakcja alergiczna na białka pochodzące od chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niezbyt często spotyka się występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów, otrzymujących produkty zawierające czynnik IX. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono niskie miano inhibitora jednak istotne klinicznie. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych produktem BeneFIX. Miano przeciwciał określa się w jednostkach Bethesda za pomocą odpowiednich testów biologicznych.

Nie ma wystarczających danych z przeprowadzanych badań klinicznych odnośnie wcześniej nieleczonych pacjentów, otrzymujących BeneFIX. Trwają dodatkowe badania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów pediatrycznych uprzednio leczonych, leczonych minimalnie oraz uprzednio nieleczonych. Badania kliniczne produktu BeneFIX nie uwzględniły wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 i więcej lat, aby stwierdzić, czy reagują oni inaczej od młodszych pacjentów. Podobnie jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, należy indywidualnie dobrać dawki dla pacjentów w starszym wieku.

Podobnie jak w przypadku wszystkich podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opisywany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kurczu krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostrym widzeniu i reakcji anafilaktycznej.

W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktoidalnych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX i rozpocząć odpowiednie leczenie. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opowiania krwawienia.

W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Z tego powodu u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy wykonać oznaczenie inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów z inhibitorem czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX. Wstępne informacje wskazują, iż może istnieć związek pomiędzy występowaniem mutacji delecji w genie czynnika IX pacjentów a zwiększonym ryzykiem powstawania inhibitorów i ostrą reakcją nadwrażliwości. Pacjenci z rozpoznaną delecją w genie czynnika IX powinni być dodatkowo obserwowani pod kątem pojawienia się symptomów ostrej reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w początkowej fazie ekspozycji na lek.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Dawkowanie u poszczególnych pacjentów należy dostosować do indywidualnych wskaźników farmakokinetycznych.

Wprawdzie produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrynolizy oraz u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowych, podczas stosowania opisywanego produktu u noworodków, pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych lub obciążonych ryzykiem powikłań zakrzepowych bądź rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy oraz koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z tych grup pacjentów należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu BeneFIX w stosunku do zagrożenia związanego z wystąpieniem wspomnianych powikłań.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym (patrz punkty 4.2 i 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej (patrz również punkt 4.8).

Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się produkt BeneFIX. Jednak jak dotąd nie opisano konsekwencji związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji, strzykawkę i roztwór produktu BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BeneFIX w celu indukcji tolerancji immunologicznej.

Dla dobra pacjentów zaleca się, by w miarę możliwości zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu BeneFIX.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji.

4.6 Cięża i laktacja

Nie prowadzono badań nad wpływem czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania czynnika IX w okresie ciąży i karmienia piersią. Z tego powodu czynnik IX powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz okresie karmienia piersią wyłącznie, jeżeli istnieją jednoznaczne wskazania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Do chwili obecnej nie odnotowano działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu BeneFIX, występujących z częstością $\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często). Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu BeneFIX pogrupowano ze względu na częstość występowania na występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$). Najbardziej poważne z nich obejmują: anafilaksję, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, przeciwciała neutralizujące.

Działania niepożądane zostały podane na podstawie doświadczeń z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu leku na rynek, i przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych i częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania oceniano na podstawie analizy uwzględniającej kolejne infuzje i opisywano za pomocą następujących kategorii: niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, uczucie zawrotów głowy (pustki w głowie)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: nudności
Rzadko: wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie kłucia i pieczenia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego
Rzadko: gorączka

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: przeciwciała neutralizujące (hamowanie czynnika IX)*
Rzadko: reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, mogące obejmować anafilaksję*, skurcz oskrzeli/niewydolność oddechową, duszność, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, przyspieszenie akcji serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, pokrzywkę, wysypkę skórą, uczucie pieczenia kości szczęk i czaszki, dreszcze, uczucie mrowienia, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, suchy kaszel/kichanie, nieostre widzenie.

* Patrz dodatkowe informacje poniżej.

Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również produkt BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również punkt 4.4).

Jak dotąd nie udało się wyjaśnić etiologii reakcji alergicznych na produkt BeneFIX. Ponieważ opisane reakcje mogą mieć zagrażający życiu przebieg, w razie wystąpienia reakcji alergicznych/anafilaktycznych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również punkt 4.4).

Ze względu na przebieg procesu technologicznego, produkt BeneFIX zawiera śladowe ilości białek pochodzących z komórek chomika, mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. U jednego z 65 pacjentów (łącznie z 9 pacjentami uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących produkt BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą produktu BeneFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej. Brak jest wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po podaniu wysokich dawek osoczonego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i występowanie reakcji alergicznych w przeszłości.

Zaburzenia nerek

W badaniu klinicznym po 12 dniach od podania dawki produktu BeneFIX z powodu incydentu krwawienia stwierdzono zawał nerki u pacjenta z przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C. Jednak nie udało się ustalić związku pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem produktu BeneFIX. W przypadku tego pacjenta kontynuowano podawanie produktu BeneFIX.

Incydenty zakrzepowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania (patrz również punkty 4.2 i 4.4).

Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX

Po wprowadzeniu produktu BeneFIX do obrotu zgłaszano przypadki niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX (patrz również punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogą być związane ze sposobem podawania produktu BeneFIX, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwkrwotoczny czynnik krzepnięcia IX; kod ATC: B02BD09

Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej równej w przybliżeniu 55 000 Daltonów, należąca do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowany DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX oraz aktywowany czynnik VII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne.

Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią, zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje zmniejszenie poziomu czynnika IX, prowadzące do rozległych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, zarówno samoistnie, jak i w wyniku przypadkowych urazów lub zabiegów operacyjnych. Leczenie substytucyjne powoduje zwiększenie osoczonego stężenia czynnika IX i pozwala na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika krzepnięcia i przeciwdziała skłonności do krwawień.

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie produktu BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po infuzji produktu BeneFIX u 56 pacjentów z hemofilią B (dane wyjściowe), którzy byli leczeni w przeszłości, stwierdzono wartości odzysku *in vivo* wynoszące od 15 do 62% (średnia $33,7 \pm 10,3\%$). Podanie jednej jednostki międzynarodowej produktu BeneFIX powodowało wzrost poziomu czynnika IX w krwi krążącej o 0,75 j.m./dl (od 0,3 do 1,4 j.m./dl). Okres półtrwania biologicznego wynosił od 11 do 36 godzin (średnio $19,3 \pm 5,0$ godzin).

W przypadku niektórych spośród 56 pacjentów dostępne są dane obejmujące okres 24 miesięcy od rozpoczęcia badania. Dane farmakokinetyczne charakteryzujące tę grupę w różnych punktach czasowych przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 1. BeneFIX - podsumowanie wskaźników farmakokinetycznych obliczanych na podstawie aktywności ocenianej co miesiąc, w grupie pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni

Wskaźnik	Miesiąc	n	Średnia	Mediana	SD	Zakres	95% CI
Odzysk (%)	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
Wzrost czynnika IX (j.m./dl na j.m./kg mc.)	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
Okres półtrwania eliminacji (godz.)	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-∞} (j.m. × godz./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
Faza początkowa okresu półtrwania (godz.)	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
Klirens (ml/godz./kg mc.)	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 (godz.)	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

W zestawieniu nie uwzględniono danych pochodzących od jednego pacjenta, u którego po 9 miesiącach leczenia obserwowano wytworzenie inhibitora.

AUC_{0-∞} = Pole pod krzywą

MRT = Średni czas pozostawania leku w ustroju

SD = Odchylenie standardowe

CI = Przedział ufności

Wykazano, że wartość odzysku produktu BeneFIX jest o 28% niższa niż w przypadku osoczowego czynnika IX. Wskaźniki farmakokinetyczne produktu BeneFIX oznaczano również po podaniu jednorazowej dawki lub wielokrotnych dawek u różnych gatunków zwierząt; ustalono, że wskaźniki farmakokinetyczne uzyskane w badaniach porównawczych produktu BeneFIX i osoczowego czynnika IX były podobne do wskaźników uzyskanych podczas badań z udziałem ludzi.

Wydaje się, że różnice strukturalne są jednym z czynników odpowiedzialnych za różnice w wartości odzysku między produktem BeneFIX i osoczowym czynnikiem IX.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości, wpływu na upośledzenie płodności i rozwoju płodowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Glicyna

L-Histydyna

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Roztwór chlorku sodu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań zgodności opisywanego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Należy stosować wyłącznie dostarczony zestaw do infuzji. Adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów do infuzji może powodować, że leczenie będzie nieskuteczne.

6.3 Okres ważności

3 lata

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast, nie dłużej niż przed upływem trzech godzin od przygotowania. Wykazano, iż lek zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w trakcie użycia przez 3 godziny w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C-8°C. Nie zamrażać ze względu na możliwość uszkodzenia ampułko-strzykawki.

Jeżeli opisywany produkt jest stosowany w leczeniu ambulatoryjnym, może być wyjęty z lodówki i jednokrotnie przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Po upływie tego okresu niewykorzystany produkt należy wyrzucić. Ponowne przechowywanie w lodówce jest niedopuszczalne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

250 j.m. proszku w fiolce 10 ml (szkło typu 1) z korkiem (chlorobutyl) i kapslem typu flip-off (aluminium) oraz 5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce (szkło typu 1) z tłokiem zakończonym korkiem (bromobutyl), osłoną końcówki (bromobutyl), jałowy zestaw do pobierania roztworu z filtrem, jałowy zestaw do infuzji, 2 gaziki nasączone alkoholem, przylepiec oraz gaza.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (IV) po rozpuszczeniu liofilizowanego proszku w dostarczonym rozpuszczalniku (0,234% w/w roztworu chlorku sodu) w ampułko-strzykawce.

Rozpuszczony BeneFIX zawiera polisorbat 80, który ma właściwości przyspieszające ekstrakcję di-(2-etyloheksylo)ftalanu (DEHP) z polichlorku winylu (PCW). Należy o tym pamiętać podczas przygotowywania i podawania produktu BeneFIX. Istotne jest, aby ściśle przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.2.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt ten nie zawiera środków konserwujących, dlatego sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

Ponieważ nie oceniono stosowania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym, produktu BeneFIX nie należy mieszać z roztworami do infuzji, ani podawać w postaci wlewu kroplowego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27 sierpnia 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 100 j.m.

Aktywność (w j.m.) jest określona na podstawie jednostopniowego testu krzepnięcia, zgodnego z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu BeneFIX wynosi nie mniej niż 200 j.m./mg białka.

BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa jest oczyszczonym jednołańcuchowym białkiem, zawierającym 415 aminokwasów. Pierwotna sekwencja aminokwasów jest podobna do wariantu allelicznego Ala¹⁴⁸ czynnika krzepnięcia IX otrzymywanego z osocza, przy czym cząsteczka związku rekombinowanego różni się od cząsteczki osoczowego czynnika krzepnięcia pod względem niektórych modyfikacji potranslacyjnych. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest glikoproteiną wydzielaną przez zmodyfikowane genetycznie komórki ssaków, pochodzące z linii komórek jajników chomika chińskiego (CHO).

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka zawiera 40 mg sacharozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Biały /prawie biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. **SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE**

4.1 **Wskazania do stosowania**

Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

4.2 **Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Dawkowanie leku BeneFIX może być inne niż w przypadku stosowania produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

W celu uzyskania pożądanego poziomu aktywności czynnika IX, zaleca się prowadzenie dokładnego monitorowania oznaczeń aktywności tego czynnika a obliczanie dawek i ewentualna ich modyfikacja powinny uwzględniać aktywność czynnika IX, wskaźniki farmakokinetyczne takie jak okres półtrwania i odzysk oraz informacje o stanie klinicznym pacjenta.

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną. Rzadko wymagane jest podawanie produktów leczniczych zawierających czynnik IX z częstotliwością większą niż raz dziennie.

Ilość jednostek czynnika IX jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odpowiadających aktualnemu standardowi Światowej Organizacji Zdrowia dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyraża się jako wartość odsetkową (w odniesieniu do prawidłowego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowego standardu dla czynnika IX w osoczu).

Jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza. Ustalenie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała wynosi u pacjentów dorosłych (≥ 15 lat) średnio 0,8 j.m./dl (zakres — od 0,4 do 1,4 j.m./dl). Należy indywidualnie analizować wskaźniki farmakokinetyczne w regularnych odstępach czasu i w razie potrzeby, odpowiednio modyfikować dawkowanie.

Wymagane dawkowanie ustala się na podstawie następującego wzoru:

$$\begin{array}{l} \text{Liczba} \\ \text{wymaganych j.m.} \\ \text{czynnika IX} \end{array} = \text{masa ciała (w kg)} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{wymagany wzrost} \\ \text{aktywności czynnika} \\ \text{IX (\% lub j.m./dl)} \end{array} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{odwrotność} \\ \text{obserwowanej} \\ \text{wartości odzysku} \end{array}$$

Dla wartości odzysku wynoszącej 0,8 j.m./dl (średni wzrost czynnika IX):

$$\begin{array}{l} \text{Liczba} \\ \text{wymaganych j.m.} \\ \text{czynnika IX} \end{array} = \text{masa ciała (w kg)} \quad \times \quad \begin{array}{l} \text{wymagany wzrost} \\ \text{aktywności czynnika} \\ \text{IX (\% lub j.m./dl)} \end{array} \quad \times \quad 1,3 \text{ j.m./kg}$$

W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień, aktywność czynnika IX w osoczu nie powinna być mniejsza od podanych wartości (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może być pomocna przy ustalaniu dawek w przypadkach krwawień i operacji chirurgicznych.

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (w % lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
Rodzaj krwawienia		
Wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 24 godziny. Przynajmniej jeden dzień, do czasu ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 24 godziny przez 3-4 dni lub więcej, do czasu ustąpienia bólu i ustąpienia ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Drobne: w tym ekstrakcje zębów	30-60	Co 24 godziny, nie krócej niż jedną dobę, aż do zagojenia.
Większe	80-100 (w okresie przed- i pooperacyjnym)	Powtarzać infuzje co 8-24 godziny, do czasu uzyskania prawidłowego gojenia rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, utrzymując aktywność czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl)

Zaleca się stosowanie odpowiednich metod badania poziomu czynnika IX w czasie leczenia w celu dostosowania wielkości dawki i częstotliwości powtarzania infuzji. Szczególnie w przypadku rozległych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań krzepnięcia (ocena aktywności czynnika IX w osoczu). Zmienna, indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie czynnikiem IX może wyrażać się w różnicy okresu półtrwania i odzysku w warunkach *in vivo*.

BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych (ang. previously treated patients, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres — od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni. U pacjentów w młodszym wieku może być konieczne stosowanie wyższych dawek lub krótszych odstępów pomiędzy dawkami.

Stosowanie u dzieci

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia. W badaniach klinicznych 57% dzieci wymagało zwiększenia stosowanej dawki z uwagi na niższą od spodziewanej wartość odzysku lub w celu uzyskania zadowalającej odpowiedzi terapeutycznej lub ze względu na oba czynniki łącznie; w niektórych przypadkach średnia dawka przekraczała 50 j.m./kg mc. Z tego powodu, w celu właściwego dostosowania dawek, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres półtrwania. Jeżeli podczas rutynowej profilaktyki lub leczenia konieczne było wielokrotne podawanie dawek przekraczających 100 j.m./kg mc., należy rozważyć zmianę na inny produkt zawierający czynnik IX.

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem rozwoju inhibitora czynnika IX. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanego poziomu osoczowej aktywności czynnika IX lub jeżeli właściwie dobrana dawka nie pozwala na skuteczne zahamowanie krwawienia, należy wykonać testy biologiczne na obecność inhibitora czynnika IX.

U pacjentów, u których występuje wysokie miano inhibitora czynnika IX, skuteczność leczenia może być niewystarczająca. W takich przypadkach należy rozważyć możliwość zastosowania innych metod leczenia. Leczenie pacjentów powinno być wówczas prowadzone pod nadzorem lekarzy dysponujących doświadczeniem w prowadzeniu leczenia chorych na hemofilię. Patrz również punkt 4.4.

Sposób podawania

BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej, po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w 0,234% roztworze chlorku sodu (patrz punkt 6.6.).

BeneFIX należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości infuzji powinien decydować komfort pacjenta.

Podawanie leku we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane (patrz punkty 4.4, 4.8 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Rozpoznana reakcja alergiczna na białka pochodzące od chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niezbyt często spotyka się występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów, otrzymujących produkty zawierające czynnik IX. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono niskie miano inhibitora jednak istotne klinicznie. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych produktem BeneFIX. Miano przeciwciał określa się w jednostkach Bethesda za pomocą odpowiednich testów biologicznych.

Nie ma wystarczających danych z przeprowadzanych badań klinicznych odnośnie wcześniej nie leczonych pacjentów, otrzymujących BeneFIX. Trwają dodatkowe badania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów pediatrycznych uprzednio leczonych, leczonych minimalnie oraz uprzednio nie leczonych. Badania kliniczne produktu BeneFIX nie uwzględniły wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 i więcej lat, aby stwierdzić, czy reagują oni inaczej od młodszych pacjentów. Podobnie jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, należy indywidualnie dobrać dawki dla pacjentów w starszym wieku.

Podobnie jak w przypadku wszystkich podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opisywany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kurczu krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostrym widzeniu i reakcji anafilaktycznej.

W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktoidalnych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX i rozpocząć odpowiednie leczenie. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W

przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia.

W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Z tego powodu u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy wykonać oznaczenie inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów z inhibitorem czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX. Wstępne informacje wskazują, iż może istnieć związek pomiędzy występowaniem mutacji delecji w genie czynnika IX pacjentów a zwiększonym ryzykiem powstawania inhibitorów i ostrą reakcją nadwrażliwości. Pacjenci z rozpoznąaną delecją w genie czynnika IX powinni być dodatkowo obserwowani pod kątem pojawienia się symptomów ostrej reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w początkowej fazie ekspozycji na lek.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Dawkowanie u poszczególnych pacjentów należy dostosować do indywidualnych wskaźników farmakokinetycznych.

Wprawdzie produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrynolizy oraz u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowych, podczas stosowania opisywanego produktu u noworodków, pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych lub obciążonych ryzykiem powikłań zakrzepowych bądź rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy oraz koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z tych grup pacjentów należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu BeneFIX w stosunku do zagrożenia związanego z wystąpieniem wspomnianych powikłań.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym (patrz punkty 4.2 i 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej (patrz również punkt 4.8).

Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się produkt BeneFIX. Jednak jak dotąd nie opisano konsekwencji związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji, strzykawkę i roztwór produktu BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BeneFIX w celu indukcji tolerancji immunologicznej.

Dla dobra pacjentów zaleca się, by w miarę możliwości zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu BeneFIX.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji.

4.6. Cięża i laktacja

Nie prowadzono badań nad wpływem czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania czynnika IX w okresie ciąży i karmienia piersią. Z tego powodu czynnik IX powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz okresie karmienia piersią wyłącznie, jeżeli istnieją jednoznaczne wskazania.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Do chwili obecnej nie odnotowano działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu BeneFIX, występujących z częstością $\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często). Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu BeneFIX pogrupowano ze względu na częstość występowania na niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$). Najbardziej poważne z nich obejmują: anafilaksję, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, przeciwciała neutralizujące.

Działania niepożądane zostały podane na podstawie doświadczeń z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu leku na rynek, i przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych i częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania oceniano na podstawie analizy uwzględniającej kolejne infuzje i opisywano za pomocą następujących kategorii: niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, uczucie zawrotów głowy (pustki w głowie)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: nudności
Rzadko: wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie kłucia i pieczenia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego
Rzadko: gorączka

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: przeciwciała neutralizujące (hamowanie czynnika IX)*
Rzadko: reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, mogące obejmować anafilaksję*, skurcz oskrzeli/niewydolność oddechową (duszność), niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, przyspieszenie akcji serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, pokrzywkę, wysypkę skórą, uczucie pieczenia kości szczęk i czaszki,

dreszcze, uczucie mrowienia, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, suchy kaszel/kichanie, nieostre widzenie.

* Patrz dodatkowe informacje poniżej.

Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również produkt BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również punkt 4.4).

Jak dotąd nie udało się wyjaśnić etiologii reakcji alergicznych na produkt BeneFIX. Ponieważ opisane reakcje mogą mieć zagrażający życiu przebieg, w razie wystąpienia reakcji alergicznych/anafilaktycznych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również punkt 4.4).

Ze względu na przebieg procesu technologicznego, produkt BeneFIX zawiera śladowe ilości białek pochodzących z komórek chomika, mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. U jednego z 65 pacjentów (łącznie z 9 pacjentami uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących produkt BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą produktu BeneFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej. Brak jest wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po podaniu wysokich dawek osoczonego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i występowanie reakcji alergicznych w przeszłości.

Zaburzenia nerek

W badaniu klinicznym po 12 dniach od podania dawki produktu BeneFIX z powodu incydentu krwawienia stwierdzono zawał nerki u pacjenta z przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C. Jednak nie udało się ustalić związku pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem produktu BeneFIX. W przypadku tego pacjenta kontynuowano podawanie produktu BeneFIX.

Incydenty zakrzepowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania (patrz również punkty 4.2 i 4.4).

Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX.

Po wprowadzeniu produktu BeneFIX do obrotu zgłaszano przypadki niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX (patrz również punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogą być związane ze sposobem podawania produktu BeneFIX, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew.

4.9. Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwkrwotoczny czynnik krzepnięcia IX; kod ATC: B02BD09

Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej równej w przybliżeniu 55 000 Daltonów, należąca do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowany DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnątrzpochoďnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpochoďnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX oraz aktywowany czynnik VII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne.

Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią, zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje zmniejszenie poziomu czynnika IX, prowadzące do rozległych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, zarówno samoistnie, jak i w wyniku przypadkowych urazów lub zabiegów operacyjnych. Leczenie substytucyjne powoduje zwiększenie osoczonego stężenia czynnika IX i pozwala na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika krzepnięcia i przeciwdziałania skłonności do krwawień.

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie produktu BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po infuzji produktu BeneFIX u 56 pacjentów z hemofilią B (dane wyjściowe), którzy byli leczeni w przeszłości, stwierdzono wartości odzysku *in vivo* wynoszące od 15 do 62% (średnia $33,7 \pm 10,3\%$). Podanie jednej jednostki międzynarodowej produktu BeneFIX powodowało wzrost poziomu czynnika IX w krwi krążącej o 0,75 j.m./dl (od 0,3 do 1,4 j.m./dl). Okres półtrwania biologicznego wynosił od 11 do 36 godzin (średnio $19,3 \pm 5,0$ godzin).

W przypadku niektórych spośród 56 pacjentów dostępne są dane obejmujące okres 24 miesięcy od rozpoczęcia badania. Dane farmakokinetyczne charakteryzujące tę grupę w różnych punktach czasowych przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 1. BeneFIX - podsumowanie wskaźników farmakokinetycznych obliczanych na podstawie aktywności ocenianej co miesiąc, w grupie pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni

Wskaźnik	Miesiąc	n	Średnia	Mediana	SD	Zakres	95% CI
Odzysk (%)	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
Wzrost czynnika IX (j.m./dl na j.m./kg mc.)	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
Okres półtrwania eliminacji (godz.)	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-∞} (j.m. × godz./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
Faza początkowa okresu półtrwania (godz.)	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
Klirens (ml/godz./kg mc.)	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 (godz.)	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

W zestawieniu nie uwzględniono danych pochodzących od jednego pacjenta, u którego po 9 miesiącach leczenia obserwowano wytworzenie inhibitora.

AUC_{0-∞} = Pole pod krzywą

MRT = Średni czas pozostawania leku w ustroju

SD = Odchylenie standardowe

CI = Przedział ufności

Wykazano, że wartość odzysku produktu BeneFIX jest o 28% niższa niż w przypadku osoczowego czynnika IX. Wskaźniki farmakokinetyczne produktu BeneFIX oznaczano również po podaniu jednorazowej dawki lub wielokrotnych dawek u różnych gatunków zwierząt; ustalono, że wskaźniki farmakokinetyczne uzyskane w badaniach porównawczych produktu BeneFIX i osoczowego czynnika IX były podobne do wskaźników uzyskanych podczas badań z udziałem ludzi.

Wydaje się, że różnice strukturalne są jednym z czynników odpowiedzialnych za różnice w wartości odzysku między produktem BeneFIX i osoczowym czynnikiem IX.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości, wpływu na upośledzenie płodności i rozwoju płodowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Glicyna

L-Histydyna

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Roztwór chlorku sodu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań zgodności opisywanego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Należy stosować wyłącznie dostarczony zestaw do infuzji. Adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów do infuzji może powodować, że leczenie będzie nieskuteczne.

6.3 Okres ważności

3 lata

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast, nie dłużej niż przed upływem trzech godzin od przygotowania. Dane wykazują, iż lek zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w trakcie użycia przez 3 godziny gdy przechowywany jest w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C-8°C. Nie zamrażać ze względu na możliwość uszkodzenia ampułko-strzykawki.

Jeżeli opisywany produkt jest stosowany w leczeniu ambulatoryjnym, może być wyjęty z lodówki i jednokrotnie przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Po upływie tego okresu niewykorzystany produkt należy wyrzucić. Ponowne przechowywanie w lodówce jest niedopuszczalne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

500 j.m. proszku w fiolce 10 ml (szkło typu 1) z korkiem (chlorobutyl) i kapslem typu flip-off (aluminium) oraz 5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce (szkło typu 1) z tłokiem zakończonym korkiem (bromobutyl), osłona końcówki (bromobutyl), jałowym zestaw do pobierania roztworu z filtrem, jałowy zestaw do infuzji, 2 gaziki nasączone alkoholem, przylepiec oraz gaza.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (IV) po rozpuszczeniu liofilizowanego proszku w dostarczonym rozpuszczalniku (0,234% w/w roztworu chlorku sodu) w ampułko-strzykawce.

Rozpuszczony BeneFIX zawiera polisorbat 80, który ma właściwości przyspieszające ekstrakcję di-(2-etyloheksylo)ftalanu (DEHP) z polichloroku winylu (PCW). Należy o tym pamiętać podczas przygotowywania i podawania produktu BeneFIX. Istotne jest, aby ściśle przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.2.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt ten nie zawiera środków konserwujących, dlatego sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

Ponieważ nie oceniono stosowania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym, produktu BeneFIX nie należy mieszać z roztworami do infuzji, ani podawać w postaci wlewu kroplowego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27 sierpnia 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. kogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 200 j.m.

Aktywność (w j.m.) jest określona na podstawie jednostopniowego testu krzepnięcia, zgodnego z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu BeneFIX wynosi nie mniej niż 200 j.m./mg białka.

BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa jest oczyszczonym jednołańcuchowym białkiem, zawierającym 415 aminokwasów. Pierwotna sekwencja aminokwasów jest podobna do wariantu allelicznego Ala¹⁴⁸ czynnika krzepnięcia IX otrzymywanego z osocza, przy czym cząsteczka związku rekombinowanego różni się od cząsteczki osoczowego czynnika krzepnięcia pod względem niektórych modyfikacji potranslacyjnych. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest glikoproteiną wydzielaną przez zmodyfikowane genetycznie komórki ssaków, pochodzące z linii komórek jajników chomika chińskiego (CHO).

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka zawiera 40 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biały/prawie biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Dawkowanie leku BeneFIX może być inne niż w przypadku stosowania produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

W celu uzyskania pożądanego poziomu aktywności czynnika IX, zaleca się prowadzenie dokładnego monitorowania oznaczeń aktywności tego czynnika a obliczanie dawek i ewentualna ich modyfikacja powinny uwzględniać aktywność czynnika IX, wskaźniki farmakokinetyczne takie jak okres

póltrwania i odzysk oraz informacje o stanie klinicznym pacjenta.

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną. Rzadko wymagane jest podawanie produktów leczniczych zawierających czynnik IX z częstotliwością większą niż raz dziennie.

Ilość jednostek czynnika IX jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odpowiadających aktualnemu standardowi Światowej Organizacji Zdrowia dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyraża się jako wartość odsetkową (w odniesieniu do prawidłowego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowego standardu dla czynnika IX w osoczu).

Jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza. Ustalenie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała wynosi u pacjentów dorosłych (≥ 15 lat) średnio 0,8 j.m./dl (zakres — od 0,4 do 1,4 j.m./dl). Należy indywidualnie analizować wskaźniki farmakokinetyczne w regularnych odstępach czasu i w razie potrzeby, odpowiednio modyfikować dawkowanie.

Wymagane dawkowanie ustala się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times \text{odwrotność obserwowanej wartości odzysku}$$

Dla wartości odzysku wynoszącej 0,8 j.m./dl (średni wzrost czynnika IX):

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times 1,3 \text{ j.m./kg}$$

W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień, aktywność czynnika IX w osoczu nie powinna być mniejsza od podanych wartości (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może być pomocna przy ustalaniu dawek w przypadkach krwawień i operacji chirurgicznych.

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (w % lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
Rodzaj krwawienia		
Wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 24 godziny. Przynajmniej jeden dzień, do czasu ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 24 godziny przez 3-4 dni lub więcej, do czasu ustąpienia bólu i ustąpienia ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Drobne: w tym ekstrakcje zębów	30-60	Co 24 godziny, nie krócej niż jedną dobę, aż do zagojenia.
Większe	80-100 (w okresie przed- i pooperacyjnym)	Powtarzać infuzje co 8-24 godziny, do czasu uzyskania prawidłowego gojenia rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, utrzymując aktywność czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl)

Zaleca się stosowanie odpowiednich metod badania poziomu czynnika IX w czasie leczenia w celu dostosowania wielkości dawki i częstotliwości powtarzania infuzji. Szczególnie w przypadku rozległych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań krzepnięcia (ocena aktywności czynnika IX w osoczu). Zmienna, indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie czynnikiem IX może wyrażać się w różnicy okresu półtrwania i odzysku w warunkach *in vivo*.

BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych (ang. previously treated patients, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres — od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni. U pacjentów w młodszym wieku może być konieczne stosowanie wyższych dawek lub krótszych odstępów pomiędzy dawkami.

Stosowanie u dzieci

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia. W badaniach klinicznych 57% dzieci wymagało zwiększenia stosowanej dawki z uwagi na niższą od spodziewanej wartość odzysku lub w celu uzyskania zadowalającej odpowiedzi terapeutycznej lub ze względu na oba czynniki łącznie; w niektórych przypadkach średnia dawka przekraczała 50 j.m./kg mc. Z tego powodu, w celu właściwego dostosowania dawek, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres półtrwania. Jeżeli podczas rutynowej profilaktyki lub leczenia konieczne było wielokrotne podawanie dawek przekraczających 100 j.m./kg mc., należy rozważyć zmianę na inny produkt zawierający czynnik IX.

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem rozwoju inhibitora czynnika IX. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanego poziomu osoczowej aktywności czynnika IX lub jeżeli właściwie dobrana dawka nie pozwala na skuteczne zahamowanie krwawienia, należy wykonać testy biologiczne na obecność inhibitora czynnika IX.

U pacjentów, u których występuje wysokie miano inhibitora czynnika IX, skuteczność leczenia może być niewystarczająca. W takich przypadkach należy rozważyć możliwość zastosowania innych metod leczenia. Leczenie pacjentów powinno być wówczas prowadzone pod nadzorem lekarzy dysponujących doświadczeniem w prowadzeniu leczenia chorych na hemofilię. Patrz również punkt 4.4.

Sposób podawania

BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej, po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w 0,234% roztworze chlorku sodu (patrz punkt 6.6.).

BeneFIX należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości infuzji powinien decydować komfort pacjenta.

Podawanie leku we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane (patrz punkty 4.4, 4.8 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Rozpoznana reakcja alergiczna na białka pochodzące od chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niezbyt często spotyka się występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów, otrzymujących produkty zawierające czynnik IX. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono niskie miano inhibitora jednak istotne klinicznie. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych produktem BeneFIX. Miano przeciwciał określa się w jednostkach Bethesda za pomocą odpowiednich testów biologicznych.

Nie ma wystarczających danych z przeprowadzanych badań klinicznych odnośnie wcześniej nieleczonych pacjentów, otrzymujących BeneFIX. Trwają dodatkowe badania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów pediatrycznych uprzednio leczonych, leczonych minimalnie oraz uprzednio nieleczonych. Badania kliniczne produktu BeneFIX nie uwzględniły wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 i więcej lat, aby stwierdzić, czy reagują oni inaczej od młodszych pacjentów. Podobnie jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, należy indywidualnie dobrać dawki dla pacjentów w starszym wieku.

Podobnie jak w przypadku wszystkich podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opisywany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kurczu krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostrym widzeniu i reakcji anafilaktycznej.

W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktoidalnych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX i rozpocząć odpowiednie leczenie. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W

przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia.

W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Z tego powodu u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy wykonać oznaczenie inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów z inhibitorem czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX. Wstępne informacje wskazują, iż może istnieć związek pomiędzy występowaniem mutacji delecji w genie czynnika IX pacjentów a zwiększonym ryzykiem powstawania inhibitorów i ostrą reakcją nadwrażliwości. Pacjenci z rozpoznaną delecją w genie czynnika IX powinni być dodatkowo obserwowani pod kątem pojawienia się symptomów ostrej reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w początkowej fazie ekspozycji na lek.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Dawkowanie u poszczególnych pacjentów należy dostosować do indywidualnych wskaźników farmakokinetycznych.

Wprawdzie produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrynolizy oraz u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowych, podczas stosowania opisywanego produktu u noworodków, pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych lub obciążonych ryzykiem powikłań zakrzepowych bądź rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy oraz koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z tych grup pacjentów należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu BeneFIX w stosunku do zagrożenia związanego z wystąpieniem wspomnianych powikłań.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym (patrz punkty 4.2 i 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej (patrz również punkt 4.8).

Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się produkt BeneFIX. Jednak jak dotąd nie opisano konsekwencji związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji, strzykawkę i roztwór produktu BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BeneFIX w celu indukcji tolerancji immunologicznej.

Dla dobra pacjentów zaleca się, by w miarę możliwości zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu BeneFIX.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji.

4.6 Cięża i laktacja

Nie prowadzono badań nad wpływem czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania czynnika IX w okresie ciąży i karmienia piersią. Z tego powodu czynnik IX powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz okresie karmienia piersią wyłącznie, jeżeli istnieją jednoznaczne wskazania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Do chwili obecnej nie odnotowano działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu BeneFIX, występujących z częstością $\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często). Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu BeneFIX pogrupowano ze względu na częstość występowania na występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$). Najbardziej poważne z nich obejmują: anafilaksję, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, przeciwciała neutralizujące.

Działania niepożądane zostały podane na podstawie doświadczeń z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu leku na rynek, i przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych i częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania oceniano na podstawie analizy uwzględniającej kolejne infuzje i opisywano za pomocą następujących kategorii: niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, uczucie zawrotów głowy (pustki w głowie)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: nudności
Rzadko: wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie kłucia i pieczenia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego
Rzadko: gorączka

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: przeciwciała neutralizujące (hamowanie czynnika IX)*
Rzadko: reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, mogące obejmować anafilaksję*, skurcz oskrzeli/niewydolność oddechową (duszność), niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, przyspieszenie akcji serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, pokrzywkę, wysypkę skórą, uczucie pieczenia kości szczęk i czaszki,

dreszcze, uczucie mrowienia, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, suchy kaszel/kichanie, nieostre widzenie.

* Patrz dodatkowe informacje poniżej.

Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również produkt BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również punkt 4.4).

Jak dotąd nie udało się wyjaśnić etiologii reakcji alergicznych na produkt BeneFIX. Ponieważ opisane reakcje mogą mieć zagrażający życiu przebieg, w razie wystąpienia reakcji alergicznych/anafilaktycznych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również punkt 4.4).

Ze względu na przebieg procesu technologicznego, produkt BeneFIX zawiera śladowe ilości białek pochodzących z komórek chomika, mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. U jednego z 65 pacjentów (łącznie z 9 pacjentami uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących produkt BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą produktu BeneFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej. Brak jest wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po podaniu wysokich dawek osoczonego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i występowanie reakcji alergicznych w przeszłości.

Zaburzenia nerek

W badaniu klinicznym po 12 dniach od podania dawki produktu BeneFIX z powodu incydentu krwawienia stwierdzono zawał nerki u pacjenta z przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C. Jednak nie udało się ustalić związku pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem produktu BeneFIX. W przypadku tego pacjenta kontynuowano podawanie produktu BeneFIX.

Incydenty zakrzepowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania (patrz również punkty 4.2 i 4.4).

Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX

Po wprowadzeniu produktu BeneFIX do obrotu zgłaszano przypadki niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX (patrz również punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogą być związane ze sposobem podawania produktu BeneFIX, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwkrwotoczny czynnik krzepnięcia IX; kod ATC: B02BD09

Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej równej w przybliżeniu 55 000 Daltonów, należąca do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowany DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX oraz aktywowany czynnik VII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne.

Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią, zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje zmniejszenie poziomu czynnika IX, prowadzące do rozległych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, zarówno samoistnie, jak i w wyniku przypadkowych urazów lub zabiegów operacyjnych. Leczenie substytucyjne powoduje zwiększenie osoczonego stężenia czynnika IX i pozwala na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika krzepnięcia i przeciwdziała skłonności do krwawień.

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie produktu BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po infuzji produktu BeneFIX u 56 pacjentów z hemofilią B (dane wyjściowe), którzy byli leczeni w przeszłości, stwierdzono wartości odzysku *in vivo* wynoszące od 15 do 62% (średnia $33,7 \pm 10,3\%$). Podanie jednej jednostki międzynarodowej produktu BeneFIX powodowało wzrost poziomu czynnika IX w krwi krążącej o 0,75 j.m./dl (od 0,3 do 1,4 j.m./dl). Okres półtrwania biologicznego wynosił od 11 do 36 godzin (średnio $19,3 \pm 5,0$ godzin).

W przypadku niektórych spośród 56 pacjentów dostępne są dane obejmujące okres 24 miesięcy od rozpoczęcia badania. Dane farmakokinetyczne charakteryzujące tę grupę w różnych punktach czasowych przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 1. BeneFIX - podsumowanie wskaźników farmakokinetycznych obliczanych na podstawie aktywności ocenianej co miesiąc, w grupie pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni

Wskaźnik	Miesiąc	n	Średnia	Mediana	SD	Zakres	95% CI
Odzysk (%)	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
Wzrost czynnika IX (j.m./dl na j.m./kg mc.)	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
Okres półtrwania eliminacji (godz.)	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-∞} (j.m. × godz./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
Faza początkowa okresu półtrwania (godz.)	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
Klirens (ml/godz./kg mc.)	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 (godz.)	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

W zestawieniu nie uwzględniono danych pochodzących od jednego pacjenta, u którego po 9 miesiącach leczenia obserwowano wytworzenie inhibitora.

AUC_{0-∞} = Pole pod krzywą

MRT = Średni czas pozostawania leku w ustroju

SD = Odchylenie standardowe

CI = Przedział ufności

Wykazano, że wartość odzysku produktu BeneFIX jest o 28% niższa niż w przypadku osoczowego czynnika IX. Wskaźniki farmakokinetyczne produktu BeneFIX oznaczano również po podaniu jednorazowej dawki lub wielokrotnych dawek u różnych gatunków zwierząt; ustalono, że wskaźniki farmakokinetyczne uzyskane w badaniach porównawczych produktu BeneFIX i osoczowego czynnika IX były podobne do wskaźników uzyskanych podczas badań z udziałem ludzi.

Wydaje się, że różnice strukturalne są jednym z czynników odpowiedzialnych za różnice wartości odzysku między produktem BeneFIX i osoczowym czynnikiem IX.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości, wpływu na upośledzenie płodności i rozwoju płodowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Glicyna

L-Histydyna

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Roztwór chlorku sodu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań zgodności opisywanego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Należy stosować wyłącznie dostarczony zestaw do infuzji. Adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów do infuzji może powodować, że leczenie będzie nieskuteczne.

6.3 Okres ważności

3 lata

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania. Wykazano, iż lek zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w trakcie użycia przez 3 godziny w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C- 8°C. Nie zamrażać ze względu na możliwość uszkodzenia ampułko-strzykawki.

Jeżeli opisywany produkt jest stosowany w leczeniu ambulatoryjnym, może być wyjęty z lodówki i jednokrotnie przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Po upływie tego okresu niewykorzystany produkt należy wyrzucić. Ponowne przechowywanie w lodówce jest niedopuszczalne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1000 j.m. proszku w fiolce 10 ml (szkło typu 1) z korkiem (chlorobutyl) i kapsłem typu flip-off (aluminium) oraz 5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce (szkło typu 1) z tłokiem zakończonym korkiem (bromobutyl), osłona końcówki (bromobutyl), jałowy zestaw do pobierania roztworu z filtrem, jałowy zestaw do infuzji, 2 gaziki nasączone alkoholem, przylepiec oraz gaza.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (IV) po rozpuszczeniu liofilizowanego proszku w pomocą dostarczonym rozpuszczalniku (0,234% w/w roztworu chlorku sodu) w ampułko-strzykawce.

Rozpuszczony BeneFIX zawiera polisorbát 80, który ma właściwości przyspieszające ekstrakcję di-(2-etyloheksylo)ftalanu (DEHP) z polichloroku winylu (PCW). Należy o tym pamiętać podczas przygotowywania i podawania produktu BeneFIX. Istotne jest, aby ściśle przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.2.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt ten nie zawiera środków konserwujących, dlatego sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

Ponieważ nie oceniono stosowania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym, produktu BeneFIX nie należy mieszać z roztworami do infuzji, ani podawać w postaci wlewu kroplowego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27 sierpnia 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

BeneFIX 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 400 j.m.

Aktywność (w j.m.) jest określona na podstawie jednostopniowego testu krzepnięcia, zgodnego z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu BeneFIX wynosi nie mniej niż 200 j.m./mg białka.

BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa jest oczyszczonym jednołańcuchowym białkiem, zawierającym 415 aminokwasów. Pierwotna sekwencja aminokwasów jest podobna do wariantu allelicznego Ala¹⁴⁸ czynnika krzepnięcia IX otrzymywanego z osocza, przy czym cząsteczka związku rekombinowanego różni się od cząsteczki osoczowego czynnika krzepnięcia pod względem niektórych modyfikacji potranslacyjnych. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest glikoproteiną wydzielaną przez zmodyfikowane genetycznie komórki ssaków, pochodzące z linii komórek jajników chomika chińskiego (CHO).

Substancje pomocnicze:

Każda fiolka zawiera 40 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Biały/prawie biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. **SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

4.1 **Wskazania do stosowania**

Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

4.2 **Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Dawkowanie leku BeneFIX może być inne niż w przypadku stosowania produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

W celu uzyskania pożądanego poziomu aktywności czynnika IX, zaleca się prowadzenie dokładnego monitorowania oznaczeń aktywności tego czynnika a obliczanie dawek i ewentualna ich modyfikacja powinny uwzględniać aktywność czynnika IX, wskaźniki farmakokinetyczne takie jak okres półtrwania i odzysk oraz informacje o stanie klinicznym pacjenta.

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną. Rzadko wymagane jest podawanie produktów leczniczych zawierających czynnik IX z częstotliwością większą niż raz dziennie.

Ilość jednostek czynnika IX jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odpowiadających aktualnemu standardowi Światowej Organizacji Zdrowia dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyraża się jako wartość odsetkową (w odniesieniu do prawidłowego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowego standardu dla czynnika IX w osoczu).

Jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza. Ustalenie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała wynosi u pacjentów dorosłych (≥ 15 lat) średnio 0,8 j.m./dl (zakres — od 0,4 do 1,4 j.m./dl). Należy indywidualnie analizować wskaźniki farmakokinetyczne w regularnych odstępach czasu i w razie potrzeby, odpowiednio modyfikować dawkowanie.

Wymagane dawkowanie ustala się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times \text{odwrotność obserwowanej wartości odzysku}$$

Dla wartości odzysku wynoszącej 0,8 j.m./dl (średni wzrost czynnika IX):

$$\text{Liczba wymaganych j.m. czynnika IX} = \text{masa ciała (w kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\% lub j.m./dl)} \times 1,3 \text{ j.m./kg}$$

W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień, aktywność czynnika IX w osoczu nie powinna być mniejsza od podanych wartości (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może być pomocna przy ustalaniu dawek w przypadkach krwawień i operacji chirurgicznych.

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (w % lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
Rodzaj krwawienia		
Wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 24 godziny. Przynajmniej jeden dzień, do czasu ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 24 godziny przez 3-4 dni lub więcej, do czasu ustąpienia bólu i ustąpienia ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Drobne: w tym ekstrakcje zębów	30-60	Co 24 godziny, nie krócej niż jedną dobę, aż do zagojenia.
Większe	80-100 (w okresie przed- i pooperacyjnym)	Powtarzać infuzje co 8-24 godziny, do czasu uzyskania prawidłowego gojenia rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, utrzymując aktywność czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl)

Zaleca się stosowanie odpowiednich metod badania poziomu czynnika IX w czasie leczenia w celu dostosowania wielkości dawki i częstotliwości powtarzania infuzji. Szczególnie w przypadku rozległych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań krzepnięcia (ocena aktywności czynnika IX w osoczu). Zmienna, indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie czynnikiem IX może wyrażać się w różnicy okresu półtrwania i odzysku w warunkach *in vivo*.

BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych (ang. previously treated patients, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres — od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni. U pacjentów w młodszym wieku może być konieczne stosowanie wyższych dawek lub krótszych odstępów pomiędzy dawkami.

Stosowanie u dzieci

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia. W badaniach klinicznych 57% dzieci wymagało zwiększenia stosowanej dawki z uwagi na niższą od spodziewanej wartość odzysku lub w celu uzyskania zadowalającej odpowiedzi terapeutycznej lub ze względu na oba czynniki łącznie; w niektórych przypadkach średnia dawka przekraczała 50 j.m./kg mc. Z tego powodu, w celu właściwego dostosowania dawek, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres półtrwania. Jeżeli podczas rutynowej profilaktyki lub leczenia konieczne było wielokrotne podawanie dawek przekraczających 100 j.m./kg mc., należy rozważyć zmianę na inny produkt zawierający czynnik IX.

Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem rozwoju inhibitora czynnika IX. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanego poziomu osoczowej aktywności czynnika IX lub jeżeli właściwie dobrana dawka nie pozwala na skuteczne zahamowanie krwawienia, należy wykonać testy biologiczne na obecność inhibitora czynnika IX.

U pacjentów, u których występuje wysokie miano inhibitora czynnika IX, skuteczność leczenia może być niewystarczająca. W takich przypadkach należy rozważyć możliwość zastosowania innych metod leczenia. Leczenie pacjentów powinno być wówczas prowadzone pod nadzorem lekarzy dysponujących doświadczeniem w prowadzeniu leczenia chorych na hemofilię. Patrz również punkt 4.4.

Sposób podawania

BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej, po uprzednim rozpuszczeniu liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w 0,234% roztworze chlorku sodu (patrz punkt 6.6.).

BeneFIX należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości infuzji powinien decydować komfort pacjenta.

Podawanie leku we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane (patrz punkty 4.4, 4.8 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Rozpoznana reakcja alergiczna na białka pochodzące od chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niezbyt często spotyka się występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów, otrzymujących produkty zawierające czynnik IX. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono niskie miano inhibitora jednak istotne klinicznie. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych produktem BeneFIX. Miano przeciwciał określa się w jednostkach Bethesda za pomocą odpowiednich testów biologicznych.

Nie ma wystarczających danych z przeprowadzanych badań klinicznych odnośnie wcześniej nieleczonych pacjentów, otrzymujących BeneFIX. Trwają dodatkowe badania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów pediatrycznych uprzednio leczonych, leczonych minimalnie oraz uprzednio nieleczonych. Badania kliniczne produktu BeneFIX nie uwzględniły wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 i więcej lat, aby stwierdzić, czy reagują oni inaczej od młodszych pacjentów. Podobnie jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, należy indywidualnie dobrać dawki dla pacjentów w starszym wieku.

Podobnie jak w przypadku wszystkich podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opisany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kurczu krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostrym widzeniu i reakcji anafilaktycznej.

W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktoidalnych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX i rozpocząć odpowiednie leczenie. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W

przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia.

W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Z tego powodu u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy wykonać oznaczenie inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów z inhibitorem czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX. Wstępne informacje wskazują, iż może istnieć związek pomiędzy występowaniem mutacji delecji w genie czynnika IX pacjentów a zwiększonym ryzykiem powstawania inhibitorów i ostrą reakcją nadwrażliwości. Pacjenci z rozpoznaną delecją w genie czynnika IX powinni być dodatkowo obserwowani pod kątem pojawienia się symptomów ostrej reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w początkowej fazie ekspozycji na lek.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Dawkowanie u poszczególnych pacjentów należy dostosować do indywidualnych wskaźników farmakokinetycznych.

Wprawdzie produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrynolizy oraz u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowych, podczas stosowania opisywanego produktu u noworodków, pacjentów z chorobami wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych lub obciążonych ryzykiem powikłań zakrzepowych bądź rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy oraz koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z tych grup pacjentów należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu BeneFIX w stosunku do zagrożenia związanego z wystąpieniem wspomnianych powikłań.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym (patrz punkty 4.2 i 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej (patrz również punkt 4.8).

Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się produkt BeneFIX. Jednak jak dotąd nie opisano konsekwencji związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji, strzykawkę i roztwór produktu BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BeneFIX w celu indukcji tolerancji immunologicznej.

Dla dobra pacjentów zaleca się, by w miarę możliwości zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu BeneFIX.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji.

4.6 Cięża i laktacja

Nie prowadzono badań nad wpływem czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania czynnika IX w okresie ciąży i karmienia piersią. Z tego powodu czynnik IX powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz okresie karmienia piersią wyłącznie, jeżeli istnieją jednoznaczne wskazania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Do chwili obecnej nie odnotowano działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu BeneFIX, występujących z częstością $\geq 1/100$ do $< 1/10$ (często). Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu BeneFIX pogrupowano ze względu na częstość występowania na występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$). Najbardziej poważne z nich obejmują: anafilaksję, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, przeciwciała neutralizujące.

Działania niepożądane zostały podane na podstawie doświadczeń z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu leku na rynek, i przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych i częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania oceniano na podstawie analizy uwzględniającej kolejne infuzje i opisywano za pomocą następujących kategorii: niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, uczucie zawrotów głowy (pustki w głowie)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: nudności
Rzadko: wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie kłucia i pieczenia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego
Rzadko: gorączka

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: przeciwciała neutralizujące (hamowanie czynnika IX)*
Rzadko: reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, mogące obejmować anafilaksję*, skurcz oskrzeli/niewydolność oddechową (duszność), niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, przyspieszenie akcji serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej, pokrzywkę, wysypkę skórą, uczucie pieczenia kości szczęk i czaszki,

dreszcze, uczucie mrowienia, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, suchy kaszel/kichanie, nieostre widzenie.

* Patrz dodatkowe informacje poniżej.

Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również produkt BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również punkt 4.4).

Jak dotąd nie udało się wyjaśnić etiologii reakcji alergicznych na produkt BeneFIX. Ponieważ opisane reakcje mogą mieć zagrażający życiu przebieg, w razie wystąpienia reakcji alergicznych/anafilaktycznych należy natychmiast przerwać podawanie produktu BeneFIX. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również punkt 4.4).

Ze względu na przebieg procesu technologicznego, produkt BeneFIX zawiera śladowe ilości białek pochodzących z komórek chomika, mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. U jednego z 65 pacjentów (łącznie z 9 pacjentami uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących produkt BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą produktu BeneFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej. Brak jest wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po podaniu wysokich dawek osoczonego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i występowanie reakcji alergicznych w przeszłości.

Zaburzenia nerek

W badaniu klinicznym po 12 dniach od podania dawki produktu BeneFIX z powodu incydentu krwawienia stwierdzono zawał nerki u pacjenta z przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C. Jednak nie udało się ustalić związku pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem produktu BeneFIX. W przypadku tego pacjenta kontynuowano podawanie produktu BeneFIX.

Incydenty zakrzepowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania (patrz również punkty 4.2 i 4.4).

Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX

Po wprowadzeniu produktu BeneFIX do obrotu zgłaszano przypadki niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX (patrz również punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, które mogą być związane ze sposobem podawania produktu BeneFIX, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew.

4.9. Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwkrwotoczny czynnik krzepnięcia IX; kod ATC: B02BD09

Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej równej w przybliżeniu 55 000 Daltonów, należąca do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowany DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnątrzpocho-dnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpocho-dnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX oraz aktywowany czynnik VII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne.

Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią, zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje zmniejszenie poziomu czynnika IX, prowadzące do rozległych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, zarówno samoistnie, jak i w wyniku przypadkowych urazów lub zabiegów operacyjnych. Leczenie substytucyjne powoduje zwiększenie osoczonego stężenia czynnika IX i pozwala na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika krzepnięcia i przeciwdziała skłonności do krwawień.

Dostępne aktualnie dane są niewystarczające, by zalecić stosowanie produktu BeneFIX u dzieci poniżej 6 roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po infuzji produktu BeneFIX u 56 pacjentów z hemofilią B (dane wyjściowe), którzy byli leczeni w przeszłości, stwierdzono wartości odzysku *in vivo* wynoszące od 15 do 62% (średnia $33,7 \pm 10,3\%$). Podanie jednej jednostki międzynarodowej produktu BeneFIX powodowało wzrost poziomu czynnika IX w krwi krążącej o 0,75 j.m./dl (od 0,3 do 1,4 j.m./dl). Okres półtrwania biologicznego wynosił od 11 do 36 godzin (średnio $19,3 \pm 5,0$ godzin).

W przypadku niektórych spośród 56 pacjentów dostępne są dane obejmujące okres 24 miesięcy od rozpoczęcia badania. Dane farmakokinetyczne charakteryzujące tę grupę w różnych punktach czasowych przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 1. BeneFIX - podsumowanie wskaźników farmakokinetycznych obliczanych na podstawie aktywności ocenianej co miesiąc, w grupie pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni

Wskaźnik	Miesiąc	n	Średnia	Mediana	SD	Zakres	95% CI
Odzysk (%)	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
Wzrost czynnika IX (j.m./dl na j.m./kg mc.)	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
Okres półtrwania eliminacji (godz.)	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-∞} (j.m. × godz./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
Faza początkowa okresu półtrwania (godz.)	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
Klirens (ml/godz./kg mc.)	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 (godz.)	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

W zestawieniu nie uwzględniono danych pochodzących od jednego pacjenta, u którego po 9 miesiącach leczenia obserwowano wytworzenie inhibitora.

AUC_{0-∞} = Pole pod krzywą

MRT = Średni czas pozostawania leku w ustroju

SD = Odchylenie standardowe

CI = Przedział ufności

Wykazano, że wartość odzysku produktu BeneFIX jest o 28% niższa niż w przypadku osoczowego czynnika IX. Wskaźniki farmakokinetyczne produktu BeneFIX oznaczano również po podaniu jednorazowej dawki lub wielokrotnych dawek u różnych gatunków zwierząt; ustalono, że wskaźniki farmakokinetyczne uzyskane w badaniach porównawczych produktu BeneFIX i osoczowego czynnika IX były podobne do wskaźników uzyskanych podczas badań z udziałem ludzi.

Wydaje się, że różnice strukturalne są jednym z czynników odpowiedzialnych za różnice w wartości odzysku między produktem BeneFIX i osoczowym czynnikiem IX.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości, wpływu na upośledzenie płodności i rozwoju płodowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Glicyna

L-Histydyna

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Roztwór chlorku sodu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W przypadku braku badań zgodności opisywanego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Należy stosować wyłącznie dostarczony zestaw do infuzji. Adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów do infuzji może powodować, że leczenie będzie nieskuteczne.

6.3 Okres ważności

3 lata

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast, nie dłużej niż przed upływem trzech godzin od przygotowania. Wykazano iż lek zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w trakcie użycia przez 3 godziny w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C-8°C. Nie zamrażać ze względu na możliwość uszkodzenia ampułko-strzykawki.

Jeżeli opisywany produkt jest stosowany w leczeniu ambulatoryjnym, może być wyjęty z lodówki i jednokrotnie przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Po upływie tego okresu niewykorzystany produkt należy wyrzucić. Ponowne przechowywanie w lodówce jest niedopuszczalne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2000 j.m. proszku w fiolce 10 ml (szkło typu 1) z korkiem (chlorobutyl) i kapslem typu flip-off (aluminium) oraz 5 ml rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce (szkło typu 1) z tłokiem zakończonym korkiem (bromobutyl), osłoną końcówki (bromobutyl), jałowy zestaw do pobierania roztworu z filtrem, jałowy zestaw do infuzji, 2 gaziki nasączone alkoholem, przylepiec oraz gaza.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (IV) po rozpuszczeniu liofilizowanego proszku w dostarczonym rozpuszczalniku (0,234% w/w roztworu chlorku sodu) w ampułko-strzykawce.

Rozpuszczony BeneFIX zawiera polisorbat 80, który ma właściwości przyspieszające ekstrakcję di-(2-etyloheksylo)ftalanu (DEHP) z polichlorku winylu (PCW). Należy o tym pamiętać podczas przygotowywania i podawania produktu BeneFIX. Istotne jest, aby ściśle przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.2.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt ten nie zawiera środków konserwujących, dlatego sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

Ponieważ nie oceniono stosowania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym, produktu BeneFIX nie należy mieszać z roztworami do infuzji, ani podawać w postaci wlewu kroplowego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27 sierpnia 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**

- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Wyeth BioPharma
One Burt Road
Andover MA 01810
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii:

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte.A-1, Km. 23. Desvio Algete, Km. 1, 28700 S. Sebastian de los Reyes, Madryt
Hiszpania

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA, OBOWIĄZUJĄCE PODMIOT POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien zapewnić, aby w momencie wprowadzenia produktu leczniczego na rynek wszyscy lekarze, którzy mogą przepisywać/stosować lek BeneFIX, otrzymali pakiet edukacyjny, zawierający:

- pakiet informacyjny dla lekarza;
- pakiet informacyjny dla pacjenta.

Oba pakiety informacyjne należy wykorzystywać jako część programu edukacyjnego, opracowanego w celu ograniczania ryzyka błędów w leczeniu, które mogłyby być związane z przejściem na lek BeneFIX o zmienionym składzie lub na lek BeneFIX o nowej mocy.

Pakiet informacji dla lekarza powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Charakterystykę produktu leczniczego, ze szczególnym podkreśleniem zmian, wynikających ze zmian składu produktu BeneFIX,
- Jednoznaczne rozróżnienie produktu BeneFIX o zmienionym składzie od oryginalnego produktu BeneFIX wraz z jednoznacznym opisem nowego, spełniającego wymagania UE, opakowania produktu BeneFIX o zmienionym składzie,
- Zestaw szkoleniowy i szczegółową instrukcję stosowania zestawu R2 do rozpuszczenia leku,
- Informacje związane z zarządzaniem zmianą, dotyczące podawania nowego produktu BeneFIX o zmienionym składzie, zakazu mieszania z produktem BeneFIX, aktualnie istniejącym na rynku i informacje dotyczące stosowania nowych fiolek zawierających 2000 j.m.,
- Informacje dotyczące zmiany rodzaju rozpuszczalnika z jałowej wody na 0,234% roztwór chlorku sodu oraz zmniejszonej objętości rozpuszczalnika dla niektórych dawek produktu. Wraz z objaśnieniem prawidłowej techniki podawania, informacje te powinny mieć na celu zmniejszenie ryzyka aglutynacji czerwonych ciałek krwi.

Pakiet informacji dla pacjenta powinien być wykorzystywany przez personel służby zdrowia w edukowaniu pacjentów:

- Ulotka informacyjna dla pacjenta,
- Zestaw szkoleniowy R2,
- Materiały obrazujące prawidłowy sposób rozpuszczania i podawania produktu leczniczego,
- Wskazówki dla pacjentów, dotyczące zużycia zapasów obecnie stosowanego produktu BeneFIX zgodnie z zaleceniami, przed rozpoczęciem stosowania produktu BeneFIX o zmienionym składzie. Dotyczy to stosowania fiolek oryginalnego produktu BeneFIX wraz z odpowiednim stosowaniem wody jałowej, będącej rozpuszczalnikiem oryginalnego produktu BeneFIX,
- Zalecenie, aby pacjenci nie mieszały fiolek oryginalnego produktu BeneFIX i produktu BeneFIX o zmienionym składzie przed przejściem na nowy produkt BeneFIX o zmienionym składzie oraz dotyczące konieczności uniknięcia pomylenia tych dwóch produktów.

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 3.0 przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 3 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMEA.

PSUR

O ile CHMP nie zdecyduje inaczej, Podmiot odpowiedzialny (MAH) będzie przedstawiał Okresowe raporty o bezpieczeństwie leku (PSUR) co 12 miesięcy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 5 ml wody do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 50 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, glicyna, L-histydyna, polisorbat 80 oraz woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierająca 250 j.m. nonakogu alfa i substancje pomocnicze
Jedna fiolka zawierająca 5 ml wody do wstrzykiwań
Jedna igła dwustronna
Jeden zestaw do pobierania roztworu z filtrem
Jeden jałowy mini-zestaw do infuzji
Jedna jałowa jednorazowa strzykawka o pojemności 10 ml, służąca do podawania leku
Dwa gaziki nasączone alkoholem
Dwa przylepce

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do stosowania dożylnego; produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: (EXP){MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać.

BeneFIX proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 25°C przez okres nie przekraczający 1 miesiąca, bez ponownego chłodzenia, i jeśli po upływie tego okresu produkt nie zostanie wykorzystany, należy go wyrzucić.

Data umieszczenia w temperaturze nie przekraczającej 25°C:

Data do której należy zużyć zawartość opakowania:

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

Aktywność:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

BeneFIX 250

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

BeneFIX 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)
Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego wstrzyknięcia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:
Aktywność:

Patrz etykieta zewnętrzna (Lot, EXP, Aktywność)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m.

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2-8°C).

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Woda do wstrzykiwań.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do rozpuszczania załączonego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań BeneFIX 250 j.m. lub 500 j.m. Fiolka 5 ml do jednorazowego użytku. Zużyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

Wyeth Europa Ltd

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CH)

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 5 ml wody do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 100 j.m./ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, glicyna, L-histydyna, polisorbat 80 oraz woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierająca 500 j.m. nonakogu alfa i substancje pomocnicze
Jedna fiolka zawierająca 5 ml wody do wstrzykiwań
Jedna igła dwustronna
Jeden zestaw do pobierania roztworu z filtrem
Jeden jałowy mini-zestaw do infuzji
Jedna jałowa jednorazowa strzykawka o pojemności 10 ml, służąca do podawania leku
Dwa gaziki nasączone alkoholem
Dwa przylepce

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do stosowania dożylnego; produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać. BeneFIX proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 25°C przez okres nie przekraczający 1 miesiąca bez ponownego chłodzenia, i jeśli po upływie tego okresu produkt nie zostanie wykorzystany, należy go wyrzucić.

Data umieszczenia w temperaturze nie przekraczającej 25°C:

Data do której należy zużyć zawartość opakowania:

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA (Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

Aktywność:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

BeneFIX 500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

BeneFIX 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego wstrzyknięcia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:
Aktywność:

Patrz etykieta zewnętrzna (Lot, EXP, Aktywność)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m.

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2-8°C).

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Woda do wstrzykiwań.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do rozpuszczania załączonego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań BeneFIX 250 j.m. lub 500 j.m. Fiolka 5 ml do jednorazowego użytku. Zużyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

Wyeth Europa Ltd

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 100 j.m/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, glicyna, L-histydyna, polisorbat 80 oraz woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierająca 1000 j.m. nonakogu alfa i substancje pomocnicze
Jedna fiolka zawierająca 10 ml wody do wstrzykiwań
Jedna igła dwustronna
Jeden zestaw do pobierania roztworu z filtrem
Jeden jałowy mini-zestaw do infuzji
Jedna jałowa jednorazowa strzykawka o pojemności 10 ml, służąca do podawania leku
Dwa gaziki nasączone alkoholem
Dwa przylepce

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do stosowania dożylnego; produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać. BeneFIX proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 25°C przez okres nie przekraczający 1 miesiąca bez ponownego chłodzenia, i jeśli po upływie tego okresu produkt nie zostanie wykorzystany, należy go wyrzucić.

Data umieszczenia w temperaturze nie przekraczającej 25°C:

Data do której należy zużyć zawartość opakowania:

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA (Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

Aktywność:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

BeneFIX 1000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

BeneFIX 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego wstrzyknięcia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:
Aktywność:

Patrz etykieta zewnętrzna (Nr serii, EXP, Aktywność)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1000 j.m.

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2-8°C).

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Woda do wstrzykiwań.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do rozpuszczania załączonego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań BeneFIX 1000 j.m. Fiolka 10 ml do jednorazowego użytku. Zużyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

Wyeth Europa Ltd

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 5 ml 0,234% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 50 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, glicyna, L-histydyna, sodu chlorek oraz polisorbat 80

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierająca 250 j.m. nonakogu alfa i substancje pomocnicze
Jedna ampulko-strzykawka rozpuszczalnika, zawierająca 5 ml 0,234% jałowego chlorku sodu do przygotowania wstrzykiwań z jednym tłokiem strzykawki
Jeden jałowy łącznik do połączenia fiolki z ampulko-strzykawką
Jeden jałowy zestaw do infuzji
Dwa gaziki nasączone alkoholem
Jeden przylepiec
Jedna gaza

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do stosowania dożylnego; produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy używać tylko ampulko- strzykawki z rozpuszczalnikiem dołączonej do zestawu do przygotowania roztworu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/YYYY}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać ze względu na możliwość uszkodzenia ampulko-strzykawki.

BeneFIX proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 30°C przez okres nie przekraczający 6 miesięcy bez ponownego chłodzenia, i jeśli po upływie tego okresu produkt nie zostanie wykorzystany, należy go usunąć.

Data umieszczenia w temperaturze nie przekraczającej 30°C:
Data do której należy zużyć zawartość opakowania:

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):
Aktywność

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

BeneFIX 250

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

POKRYWKA TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Wyeth Europa Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/YYYY}

4. NUMER SERII

Lot:

Aktywność:

5. INNE

Do stosowania dożylnego

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego wstrzyknięcia.

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

BeneFIX 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)
Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego wstrzyknięcia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:
Aktywność:

Patrz etykieta zewnętrzna (Lot, EXP, Aktywność)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m.

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2-8°C).

Należy używać tylko ampułko-strzykawki dołączonej do zestawu do przygotowania roztworu.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA STRZYKAWKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Rozpuszczalnik do BeneFIX
Do stosowania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Zużyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

Wyeth Europa Ltd

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 5 ml 0,234% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 5 ml 0,234% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 100 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, glicyna, L-histydyna, sodu chlorek oraz polisorbat 80

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierająca 500 j.m. nonakogu alfa i substancje pomocnicze
Jedna ampułko-strzykawka rozpuszczalnika zawierająca 5 ml 0,234% jałowego chlorku sodu do przygotowania wstrzykiwań z jednym tłokiem strzykawki
Jeden jałowy łącznik do połączenia fiolki z ampułko-strzykawką
Jeden jałowy zestaw do infuzji
Dwa gaziki nasączone alkoholem
Jeden przylepiec
Jedna gaza

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do stosowania dożylnego; produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy używać tylko ampułko- strzykawki z rozpuszczalnikiem dołączonej do zestawu do przygotowania roztworu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać ze względu na możliwość uszkodzenia ampulko-strzykawkki.

BeneFIX proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 30°C przez okres nie przekraczający 6 miesięcy bez ponownego chłodzenia, i jeśli po upływie tego okresu produkt nie zostanie wykorzystany, należy go usunąć.

Data umieszczenia w temperaturze nie przekraczającej 30°C:

Data do której należy zużyć zawartość opakowania:

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA (N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

Aktywność:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

BeneFIX 500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

POKRYWKA TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Wyeth Europa Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

Aktywność:

5. INNE

Do stosowania dożylnego.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego wstrzyknięcia.

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

BeneFIX 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)
Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego wstrzyknięcia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:
Aktywność:

Patrz etykieta zewnętrzna (Lot, EXP, Aktywność)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m.

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2-8°C)

Należy używać tylko ampułko-strzykawki dołączonej do zestawu do przygotowania roztworu.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA STRZYKAWKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Rozpuszczalnik do BeneFIX
Do stosowania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Zużyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

Wyeth Europa Ltd

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 5 ml 0,234% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX).
Po rozpuszczeniu w 5 ml 0,234% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 200 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, Glicyna, L-histydyna, sodu chlorek oraz Polisorbit 80

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierająca 1000 j.m. nonakogu alfa i substancje pomocnicze
Jedna ampulko-strzykawka rozpuszczalnika, zawierająca 5 ml 0,234% jałowego chlorku sodu do przygotowania wstrzykiwań z jednym tłokiem strzykawki
Jeden jałowy łącznik do połączenia fiolki z ampulko-strzykawką
Jeden jałowy zestaw do infuzji
Dwa gaziki nasączone alkoholem
Jeden przylepiec
Jedna gaza

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do stosowania dożylnego; produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy używać tylko ampulko-strzykawki z rozpuszczalnikiem dołączonej do zestawu do przygotowania roztworu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać ze względu na możliwość uszkodzenia ampulko-strzykawki.

BeneFIX proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 30°C przez okres nie przekraczający 6 miesięcy bez ponownego chłodzenia, i jeśli po upływie tego okresu produkt nie zostanie wykorzystany, należy go usunąć.

Data umieszczenia w temperaturze nie przekraczającej 30°C:
Data do której należy zużyć zawartość opakowania:

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA (N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):
Aktywność:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

BeneFIX 1000

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH MINIMUM
INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
POKRYWKA TACKI**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. PODMIOT ODPWOEDZIALNY

Wyeth Europa Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:
Aktywność:

5. INNE

Do stosowania dożylnego.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego wstrzyknięcia.

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

BeneFIX 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego wstrzyknięcia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:
Aktywność:

Patrz etykieta zewnętrzna (Lot, EXP, Aktywność)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1000 j.m.

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2-8°C)

Należy używać tylko ampułko-strzykawki dołączonej do zestawu do przygotowania roztworu.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA STRZYKAWKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Rozpuszczalnik do BeneFIX

Do stosowania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Zużyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

Wyeth Europa Ltd

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 5 ml 0,234% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rozpuszczeniu w 5 ml 0,234% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 400 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, Glicyna, L-histydyna, sodu chlorek oraz Polisorbat 80

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierająca 2000 j.m. nonakogu alfa i substancje pomocnicze.

Jedna ampulko-strzykawka rozpuszczalnika, zawierająca 5 ml 0,234% jałowego chlorku sodu do przygotowania wstrzykiwań z jednym tłokiem strzykawki

Jeden jałowy łącznik do połączenia fiolki z ampulko-strzykawką

Jeden jałowy zestaw do infuzji

Dwa gaziki nasączone alkoholem

Jeden przylepiec

Jedna gaza

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do stosowania dożylnego; produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy używać tylko ampulko-strzykawki z rozpuszczalnikiem dołączonej do zestawu do przygotowania roztworu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać ze względu na możliwość uszkodzenia ampulko-strzykawki.

BeneFIX proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 30°C przez okres nie przekraczający 6 miesięcy bez ponownego chłodzenia, i jeśli po upływie tego okresu produkt nie zostanie wykorzystany, należy go usunąć.

Data umieszczenia w temperaturze nie przekraczającej 30°C:
Data do której należy zużyć zawartość opakowania:

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA (N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/047/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):
Aktywność:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

BeneFIX 2000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

POKRYWKA TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. NAZWA PODMIOTU ODPWOEDZIALNEGO

Wyeth Europa Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

Aktywność:

5. INNE

Do stosowania dożylnego.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego wstrzyknięcia.

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

BeneFIX 2000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego wstrzyknięcia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:
Aktywność:

Patrz etykieta zewnętrzna (Seria, Termin ważności, Moc)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2000 j.m.

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2-8°C)

Należy używać tylko ampułko-strzykawki dołączonej do zestawu do przygotowania roztworu.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA STRZYKAWKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Rozpuszczalnik do BeneFIX

Do stosowania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Zużyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot

Wyeth Europa Ltd

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 5 ml 0,234% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby można ją było przeczytać ponownie w razie potrzeby.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub jakąkolwiek dodatkowa informacja
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest BeneFIX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BeneFIX
3. Jak stosować lek BeneFIX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BeneFIX
6. Inne informacje

1. CO TO JEST BENEFIX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

BeneFIX jest produktem zawierającym czynnik krzepnięcia IX, wytwarzany metodą inżynierii genetycznej. U pacjentów z hemofilią B (choroba Christmаса) występuje niedobór czynnika krzepnięcia IX. Działanie BeneFIX u pacjentów z hemofilią B polega na uzupełnieniu czynnika IX w celu umożliwienia krzepnięcia krwi.

BeneFIX jest stosowany do zapobiegania (profilaktyki) i leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BENEFIX

Kiedy nie stosować leku BeneFIX

- W przypadku alergii (nadwrażliwości) na nonakog alfa lub którykolwiek ze składników leku BeneFIX
- W przypadku alergii (nadwrażliwości) na białka chomika.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX

- Jeżeli krwawienie nie ustępuje zgodnie z oczekiwaniami należy niezwłocznie udać się do lekarza.
- Występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) nie występuje zbyt często u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, którzy byli uprzednio leczeni. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono niskie miano inhibitora, jednak istotne klinicznie. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych BeneFIX. Z wyników aktualnych badań klinicznych nie uzyskano wyczerpujących danych dotyczących podawania leku BeneFIX pacjentom, którzy nie byli uprzednio leczeni.

- Badania kliniczne leku BeneFIX nie wykazały, czy pacjenci w wieku 65 i więcej lat reagują inaczej, niż pacjenci młodszy. Tak jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego lek BeneFIX, również pacjentom w starszym wieku lekarz dobierze dawkę dla nich odpowiednią.
- Podobnie jak w przypadku wszystkich podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opisany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również leku BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych objawach nadwrażliwości, w tym o trudnościach w oddychaniu, duszności, obrzęku, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, świszczącym oddechu, niskim ciśnieniu tętniczym, nieostрым widzeniu i anafilaksji (ciężkiej reakcji alergicznej, mogącej powodować trudności z połykaniem i/lub oddychaniem, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy i/lub rąk).
- W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych, należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub doraźną pomocą medyczną. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod leczenia.
- W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Dlatego w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, np. trudności w oddychaniu, duszności, obrzęku, wysypki, świądu, uczucia ucisku w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, niskiego ciśnienia tętniczego lub nieostrego widzenia, powinno przeprowadzić się badanie na obecność inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów, u których występuje inhibitor czynnika IX może zaistnieć zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX.
- Wytwarzanie czynnika IX w organizmie jest kontrolowane przez gen czynnika IX. Pacjenci, którzy posiadają delecję w genie czynnika IX są bardziej narażeni na występowanie inhibitorów czynnika IX i uleganie reakcjom alergicznym. W przypadku rozpoznanej delecji w genie czynnika IX, lekarz powinien przeprowadzić szczegółową obserwację pod kątem reakcji alergicznych, zwłaszcza u pacjentów rozpoczynających kurację lekiem BeneFIX.
- Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych wywołanych podaniem koncentratów czynnika IX, początkowe podanie czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.
- Również jeśli nie stwierdza się obecności inhibitora czynnika IX może być konieczne podanie większych dawek leku BeneFIX, niż czynnika IX pochodzenia osoczonego. Dlatego w celu właściwego dostosowania dawki, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz ocena wskaźników farmakokinetycznych. Jeżeli podanie zalecanej dawki nie wystarcza do opanowania krwawienia, należy się skontaktować z lekarzem prowadzącym.
- Ryzyko wystąpienia powikłań dotyczących krzepnięcia jest większe u pacjentów cierpiących na schorzenia serca, wątroby lub osób, które niedawno przebyły zabieg chirurgiczny.
- Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się lek BeneFIX. Jednak jak dotąd nie opisano konsekwencji związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji/strzykawkę i roztwór leku BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

- Opisywano wystąpienie choroby nerek (zespołu nerczycowego) po podaniu wysokich dawek osoczowego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których w przeszłości stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i reakcji alergicznych.
- Zaleca się, by w miarę możliwości zapisywać nazwę i numer serii każdej dawki podawanego leku BeneFIX.

Stosowanie leku BeneFIX z innymi lekami

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki w ciąży lub okresie karmienia piersią mogą stosować lek BeneFIX jedynie pod warunkiem otrzymania szczegółowych instrukcji od lekarza prowadzącego. Nie wiadomo, czy lek BeneFIX stosowany u kobiet w ciąży może zaburzać zdolności rozmnażania lub w przypadku kobiet w ciąży stanowić zagrożenie dla płodu. W przypadku zajścia w ciążę lub w okresie karmienia piersią lekarz prowadzący może zalecić zaprzestanie stosowania leku BeneFIX.

Zanim zastosuje się jakikolwiek lek, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie ma danych wskazujących na możliwość upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

3. JAK STOSOWAĆ LEK BENEFIX

Lek BeneFIX należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz prowadzący dobierze dawkę leku BeneFIX. Dawka i czas trwania leczenia zależy od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta na leczenie substytucyjne za pomocą czynnika IX oraz od wskaźników farmakokinetycznych (wartości odzysku i okresu półtrwania), które muszą być kontrolowane w regularnych odstępach czasu. Dawka leku BeneFIX może różnić się od dawek produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

Lekarz prowadzący może zdecydować o zmianie dawki leku BeneFIX w czasie leczenia.

Przygotowanie i podawanie

Przedstawiony poniżej opis procedur stanowi zbiór wskazówek dotyczących przygotowania i podawania leku BeneFIX. Pacjenci powinni stosować się do zaleceń dotyczących wkłucia dożylnego, przedstawionych przez lekarza prowadzącego.

Przed przystąpieniem do poniższej procedury zawsze należy umyć ręce. Podczas przygotowania leku należy stosować technikę aseptyczną, pozwalającą na utrzymanie czystego i wolnego od drobnoustrojów środowiska.

Przygotowanie:

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (IV) po rozpuszczeniu za pomocą jałowej wody do wstrzykiwań (rozpuszczalnika).

1. Należy odczekać, aż fiolka z liofilizowanym lekiem BeneFIX i rozpuszczalnikiem osiągnie temperaturę pokojową.
2. Z fiolki zawierającej koncentrat leku BeneFIX i fiolki zawierającej rozpuszczalnik zdjąć zatyczkę i odsłonić środkową część gumowych korków.
3. Górne części obu fiolek przetrzeć dostarczonym w zestawie gazikiem nasączonym alkoholem lub użyć innego roztworu antyseptycznego i poczekać, aż czyszczona powierzchnia wyschnie.
4. Usunąć przezroczystą osłonę krótszego końca sterylnej igły dwustronnej, a następnie wkluć ten koniec przez środkową część gumowego korka i wprowadzić do fiolki z rozpuszczalnikiem. Uwaga: fiolka z rozpuszczalnikiem powinna być umieszczona na płaskiej powierzchni, np. na stole, igłę należy wprowadzić pionowo, prostopadle do powierzchni korka.
5. Zdjąć barwną osłonę z dłuższego końca sterylnej igły dwustronnej. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem w celu zminimalizowania przecieku, a następnie szybkim ruchem wprowadzić dłuższy koniec igły przez środkową część gumowego korka do ustawionej pionowo fiolki z lekiem BeneFIX. Fiolka z lekiem BeneFIX powinna być umieszczona na płaskiej powierzchni, np. na stole a dłuższy koniec igły należy wprowadzić pionowo, prostopadle do powierzchni korka. Patrz rys. 1.
6. Podciśnienie spowoduje przemieszczenie rozpuszczalnika do fiolki z lekiem BeneFIX.

Uwaga: aby zapobiec tworzeniu się piany wylot dwustronnej igły należy skierować w stronę ścianki fiolki z lekiem BeneFIX.

7. Po zakończeniu pobierania należy usunąć dłuższy koniec igły z fiolki z lekiem BeneFIX, a następnie wyrzucić igłę i pustą fiolkę po rozpuszczalniku, stosując się do zaleceń.

Uwaga: jeżeli nie udało się w całości pobrać rozpuszczalnika do fiolki z lekiem BeneFIX, NIE NALEŻY UŻYWAĆ zawartości fiolki. Po zakończeniu pobierania dopuszczalne jest pozostawienie niewielkiej ilości płynu w fiolce po rozpuszczalniku.

8. W celu rozpuszczenia proszku ostrożnie obracać fiolką. Patrz rys. 2.
9. Przed podaniem leku należy sprawdzić roztwór czy nie ma w nim cząstek stałych. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny.

Lek BeneFIX należy podawać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania. Przygotowany roztwór można przed podaniem przechowywać w temperaturze pokojowej.

Podawanie leku (wstrzyknięcie dożylnie):

Lek BeneFIX powinien być podawany przy użyciu jałowej, plastikowej jednorazowej strzykawki. Roztwór powinien być pobrany z fiolki wyłącznie za pomocą zestawu do pobierania z filtrem.

1. Przestrzegając zasad techniki aseptycznej podłączyć zestaw do pobierania z filtrem do jałowej jednorazowej strzykawki.

Uwaga: NIE wprowadzać powietrza do fiolki z lekiem BeneFIX. W przeciwnym wypadku może dojść do utraty części produktu.

2. Wprowadzić ostrze zestawu do pobierania z filtrem do korka fiolki z lekiem BeneFIX. Patrz rys. 3.
3. Odwrócić fiolkę do góry dnem i pobrać rozpuszczony roztwór do strzykawki. Patrz rys. 4.

4. Zdjąć i usunąć zestaw do pobierania z filtrem.

Uwaga: Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jedną fiolkę leku BeneFIX, zawartość kilku fiolek można pobrać do tej samej strzykawki, stosując oddzielne, nieużywane zestawy do pobierania z filtrem.

5. Podłączyć strzykawkę do końca zestawu do infuzji zakończonego końcówką typu Luer.
6. Wcisnąć tłok strzykawki tak, by roztwór leku BeneFIX wypełnił cały przewód.
7. Podczas wkłucia do żyły należy przestrzegać instrukcji tak, by ograniczyć ilość krwi, jaka przedostaje się do rurki. Krew nie może przedostać się do strzykawki.
8. Należy wykonać wkłucie do żyły zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza. Aby upewnić się, że igła znajduje się w żyłę, należy delikatnie pociągając tłok strzykawki i sprawdzić, czy krew przepływa wstecz do przewodu.
9. Jeżeli krew pojawi się w przewodzie wstrzymać pociąganie tłoka i wstrzyknąć lek BeneFIX dożylnie, podając przez kilka minut.

W większości przypadków dobrze tolerowana jest szybkość infuzji do 4 ml na minutę. BeneFIX powinien być podawany dożylnie przez kilka minut. Lekarz może zmienić szybkość infuzji, tak aby była ona bardziej komfortowa dla pacjenta.

Ponieważ nie analizowano podawania leku BeneFIX w ciągłej infuzji dożylnej (kropłowej), nie należy mieszać leku BeneFIX z roztworami do infuzji ani podawać w postaci wlewu kropłowego.

Niewykorzystane roztwory, puste fiołki, zużyte igły i strzykawki należy umieścić w odpowiednim pojemniku przeznaczonym na odpady. Niewłaściwe postępowanie może powodować zagrożenie dla otoczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BeneFIX

W przypadku wstrzyknięcia dawki leku BeneFIX większej niż zalecana, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku BeneFIX

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, BeneFIX może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli pacjent zauważy, że w celu opanowania krwawienia konieczna jest znacznie większa dawka leku BeneFIX, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ konieczne jest przeprowadzenie badania krwi w kierunku obecności inhibitorów czynnika IX.

Możliwe działania niepożądane pogrupowano w następujących kategoriach:

Niezbyt często: występujące z częstością od 1 przypadku na 100 pacjentów do 1 przypadku na 1 000 pacjentów

Rzadko: występujące z częstością od 1 przypadku na 1 000 pacjentów do 1 przypadku na 10000 pacjentów

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: wytworzenie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów)*
Rzadko: reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, mogące obejmować uczucie pieczenia kości szczęki i czaszki, dreszcze, suchy kaszel/kichanie, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, uczucie mrowienia, pokrzywkę, swędzenie i wysypkę, niskie ciśnienie tętnicze, uczucie szybkiego bicia serca lub ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obrzęk błony śluzowej gardła, reakcję anafilaktyczną*, wysypkę skórą, nieostre widzenie

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia czucia smaku, uczucie zawrotów głowy (pustki w głowie)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: nudności
Rzadko: wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie klucia i pieczenia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył
Rzadko: gorączka

* Patrz dodatkowe informacje poniżej.

Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również lek BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Jak dotąd nie udało się wyjaśnić etiologii reakcji alergicznych na lek BeneFIX. Opisane reakcje mogą mieć przebieg zagrażający życiu. W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się na ostry dyżur do szpitala. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod leczenia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii.

U jednego z 65 pacjentów otrzymujących lek BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora, ograniczającego odpowiedź kliniczną. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą leku BeneFIX co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora lub wystąpienie reakcji anafilaktycznej. U pacjentów otrzymujących lek BeneFIX należy prowadzić monitorowanie tworzenia inhibitora.

Nie ma wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Ze względu na przebieg procesu technologicznego lek BeneFIX może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Opisywano wystąpienie choroby nerek po podaniu wysokich dawek osoczowego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których uprzednio stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i reakcji alergicznych (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Zaburzenia nerek

U jednego z pacjentów wystąpił silny ból brzucha spowodowany niedostatecznym ukrwieniem części nerki, określanym mianem zawału nerki. Związek pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem leku BeneFIX jest nieokreślony.

Incydenty zakrzepowe

Lek BeneFIX może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy (nieprawidłowe skrzepy krwi) u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju choroby zakrzepowej, w tym u pacjentów z cewnikiem żylnym, przez który lek BeneFIX podawany jest w postaci wlewu ciągłego. Zgłaszano przypadki ciężkich incydentów zakrzepowych, w tym zagrażające życiu powstawanie skrzepów krwi u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik założony do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków lek BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania.

Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX

Po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu BeneFIX donoszono o przypadkach niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX

W przypadku nasilenia się któregoś z objawów niepożądanych lub wystąpienia jakiegokolwiek niepożądanego objawu nie wymienionego w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BENEFIX

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować po upływie terminu ważności podanego na zewnętrznym pudełku i etykiecie fiolki. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Dla wygody pacjenta opisywany produkt może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 1 miesiąc. Po upływie tego okresu niewykorzystany produkt nie może być z powrotem umieszczony w lodówce, należy go użyć bądź wyrzucić. Data wyjęcia leku z lodówki i umieszczenia go w temperaturze pokojowej (nie przekraczającej 25°C) oraz data, do kiedy należy zużyć zawartość fiolki, powinny zostać odnotowane na zewnętrznym opakowaniu.

Nie zamrażać.

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast, lecz nie dłużej niż w ciągu trzech godzin od przygotowania.

Nie stosować leku BeneFIX, jeżeli zauważy się zmętnienie lub zmianę barwy roztworu.

Wskazane jest, aby w miarę możliwości zapisywać numer serii podawanego leku BeneFIX.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek BeneFIX

- Substancją aktywną jest nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Każda fiolka leku BeneFIX zawiera nominalnie 250 j.m. nonakogu alfa.
- Inne składniki, to sacharoza, glicyna, L-histydyna i polisorbata 80. Dołączono również wodę do wstrzykiwań służącą do przygotowania roztworu.
- Po rozpuszczeniu w załączonej wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 50 j.m. nonakogu alfa w 1 ml gotowego roztworu do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek BeneFIX i co zawiera opakowanie

BeneFIX dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu znajdującego się w fiolce ze szkła.

W opakowaniu leku BeneFIX znajdują się:

- jedna fiolka zawierająca proszek BeneFIX 250 j.m.
- jedna fiolka zawierająca 5 ml jałowej wody
- jedna igła dwustronna
- jeden zestaw do pobierania roztworu z filtrem
- jeden jałowy mini-zestaw do infuzji
- jedna jałowa jednorazowa strzykawka o pojemności 10 ml, służąca do podawania leku
- dwa gaziki nasączone alkoholem
- dwa przylepce

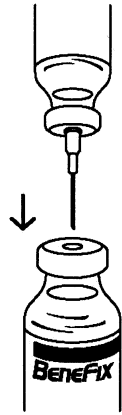
Podmiot odpowiedzialny

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

Wytwórca

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte. A-1, Km. 23. Desvío Algete, Km. 1, 28700 S. Sebastian de los Reyes, Madryt
Hiszpania

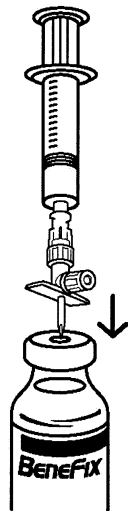
Rys. 1



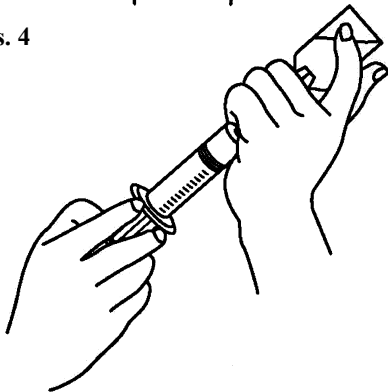
Rys. 2



Rys. 3



Rys. 4



W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel:+36 1 488 3700

**България/Еesti/Latvija/Lietuva/
Slovenija**
Wyeth Whitehall Export GmbH
Тел./Tel/Tālr: +43 1 89 1140

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel:+356 21 344616

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Nederland
Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel:+31 23 567 2567

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.A.
Télf: +34914909900

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél: +33 1 58 07 30 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +353 1 449 3500

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel:+39 06 927151

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE
Τηλ:+357 22 817690

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+44 845 367 0098

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby można ją było przeczytać ponownie w razie potrzeby.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub jakąkolwiek dodatkowa informacja
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest BeneFIX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BeneFIX
3. Jak stosować lek BeneFIX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BeneFIX
6. Inne informacje

1. CO TO JEST BENEFIX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

BeneFIX jest produktem zawierającym czynnik krzepnięcia IX, wytwarzany metodą inżynierii genetycznej. U pacjentów z hemofilią B (choroba Christmаса) występuje niedobór czynnika krzepnięcia IX. Działanie BeneFIX u pacjentów z hemofilią B polega na uzupełnieniu czynnika IX w celu umożliwienia krzepnięcia krwi.

BeneFIX jest stosowany do zapobiegania (profilaktyki) i leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BENEFIX

Kiedy nie stosować leku BeneFIX

- W przypadku alergii (nadwrażliwości) na nonakog alfa lub którykolwiek ze składników leku BeneFIX
- W przypadku alergii (nadwrażliwości) na białka chomika.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX

- Jeżeli krwawienie nie ustępuje zgodnie z oczekiwaniami należy niezwłocznie udać się do lekarza.
- Występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) nie występuje zbyt często u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, którzy byli uprzednio leczeni. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono niskie miano inhibitora, jednak istotne klinicznie. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych BeneFIX. Z wyników aktualnych badań klinicznych nie uzyskano wyczerpujących danych dotyczących podawania leku BeneFIX pacjentom, którzy nie byli uprzednio leczeni.

- Badania kliniczne leku BeneFIX nie wykazały, czy pacjenci w wieku 65 i więcej lat reagują inaczej, niż pacjenci młodszy. Tak jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, również pacjentom w starszym wieku lekarz dobierze dawkę dla nich odpowiednią.
- Podobnie jak w przypadku wszystkich podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opisany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również leku BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych objawach nadwrażliwości, w tym o trudnościach w oddychaniu, duszności, obrzęku, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, świszczącym oddechu, niskim ciśnieniu tętniczym, nieostрым widzeniu i anafilaksji (ciężkiej reakcji alergicznej, mogącej powodować trudności z połykaniem i/lub oddychaniem, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy i/lub rąk).
- W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych, należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub doraźną pomocą medyczną. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod leczenia.
- W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Dlatego w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, np. trudności w oddychaniu, duszności, obrzęku, wysypki, świądu, uczucia ucisku w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, niskiego ciśnienia tętniczego lub nieostrego widzenia powinno przeprowadzić się badanie na obecność inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów, u których występuje inhibitor czynnika IX może zaistnieć zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX.
- Wytwarzanie czynnika IX w organizmie jest kontrolowane przez gen czynnika IX. Pacjenci, którzy posiadają delecję w genie czynnika IX są bardziej narażeni na występowanie inhibitorów czynnika IX i uleganie reakcjom alergicznym. W przypadku rozpoznanej delecji w genie czynnika IX, lekarz powinien przeprowadzić szczegółową obserwację pod kątem reakcji alergicznych, zwłaszcza u pacjentów rozpoczynających kurację lekiem BeneFIX.
- Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych wywołanych podaniem koncentratów czynnika IX, początkowe podanie czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.
- Również jeśli nie stwierdza się obecności inhibitora czynnika IX może być konieczne podanie większych dawek leku BeneFIX, niż czynnika IX pochodzenia osoczonego. Dlatego w celu właściwego dostosowania dawki, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz ocena wskaźników farmakokinetycznych. Jeżeli podanie zalecanej dawki nie wystarcza do opanowania krwawienia, należy się skontaktować z lekarzem prowadzącym.
- Ryzyko wystąpienia powikłań dotyczących krzepnięcia jest większe u pacjentów cierpiących na schorzenia serca, wątroby lub osób, które niedawno przebyły zabieg chirurgiczny.
- Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się lek BeneFIX. Jednak jak dotąd nie opisano konsekwencji związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji/strzykawkę i roztwór leku BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

- Opisywano wystąpienie choroby nerek (zespołu nerczycowego) po podaniu wysokich dawek osoczowego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których w przeszłości stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i reakcji alergicznych.
- Zaleca się, by w miarę możliwości zapisywać nazwę i numer serii każdej dawki podawanego leku BeneFIX.

Stosowanie leku BeneFIX z innymi lekami

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki w ciąży lub okresie karmienia piersią mogą stosować lek BeneFIX jedynie pod warunkiem otrzymania szczegółowych instrukcji od lekarza prowadzącego. Nie wiadomo, czy lek BeneFIX stosowany u kobiet może zaburzać zdolności rozmnażania lub w przypadku kobiet w ciąży stanowić zagrożenie dla płodu. W przypadku zajścia w ciążę lub w okresie karmienia piersią lekarz prowadzący może zalecić zaprzestanie stosowania leku BeneFIX.

Zanim zastosuje się jakikolwiek inny lek, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie ma danych wskazujących na możliwość upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

3. JAK STOSOWAĆ LEK BENEFIX

Lek BeneFIX należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz prowadzący dobierze dawkę leku BeneFIX. Dawka i czas trwania leczenia zależy od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta na leczenie substytucyjne za pomocą czynnika IX oraz od wskaźników farmakokinetycznych (wartości odzysku i okresu półtrwania), które muszą być kontrolowane w regularnych odstępach czasu. Dawka leku BeneFIX może różnić się od dawek produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

Lekarz prowadzący może zdecydować o zmianie dawki leku BeneFIX w czasie leczenia.

Przygotowanie i podawanie

Przedstawiony poniżej opis procedur stanowi zbiór wskazówek dotyczących przygotowania i podawania leku BeneFIX. Pacjenci powinni stosować się do zaleceń dotyczących wkłucia dożylnego, przedstawionych przez lekarza prowadzącego.

Przed przystąpieniem do poniższej procedury zawsze należy umyć ręce. Podczas przygotowania leku należy stosować technikę aseptyczną, pozwalającą na utrzymanie czystego i wolnego od drobnoustrojów środowiska.

Przygotowanie:

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (IV) po rozpuszczeniu za pomocą jałowej wody do wstrzykiwań (rozpuszczalnika).

1. Należy odczekać, aż fiolka z liofilizowanym lekiem BeneFIX i rozpuszczalnikiem osiągnie temperaturę pokojową.
2. Z fiolki zawierającej koncentrat leku BeneFIX i fiolki zawierającej rozpuszczalnik zdjąć zatyczkę i odsłonić środkową część gumowych korków.
3. Górne części obu fiolek przetrzeć dostarczonym w zestawie gazikiem nasączonym alkoholem lub użyć innego roztworu antyseptycznego i poczekać, aż czyszczona powierzchnia wyschnie.
4. Usunąć przezroczystą osłonę krótszego końca sterylnej igły dwustronnej, a następnie wkluć ten koniec przez środkową część gumowego korka i wprowadzić do fiolki z rozpuszczalnikiem. Uwaga: fiolka z rozpuszczalnikiem powinna być umieszczona na płaskiej powierzchni, np. na stole, igłę należy wprowadzić pionowo, prostopadle do powierzchni korka.
5. Zdjąć barwną osłonę z dłuższego końca sterylnej igły dwustronnej. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem w celu zminimalizowania przecieku, a następnie szybkim ruchem wprowadzić dłuższy koniec igły przez środkową część gumowego korka do ustawionej pionowo fiolki z lekiem BeneFIX. Fiolka z lekiem BeneFIX powinna być umieszczona na płaskiej powierzchni, np. na stole, a dłuższy koniec igły należy wprowadzić pionowo, prostopadle do powierzchni korka. Patrz rys. 1.
6. Podciśnienie spowoduje przemieszczenie rozpuszczalnika do fiolki z lekiem BeneFIX.

Uwaga: aby zapobiec tworzeniu się piany wylot dwustronnej igły należy skierować w stronę ścianki fiolki z lekiem BeneFIX.

7. Po zakończeniu pobierania należy usunąć dłuższy koniec igły z fiolki z lekiem BeneFIX, a następnie wyrzucić igłę i pustą fiolkę po rozpuszczalniku, stosując się do zaleceń.

Uwaga: jeżeli nie udało się w całości pobrać rozpuszczalnika do fiolki z lekiem BeneFIX, NIE NALEŻY UŻYWAĆ zawartości fiolki. Po zakończeniu pobierania dopuszczalne jest pozostawienie niewielkiej ilości płynu w fiolce po rozpuszczalniku.

8. W celu rozpuszczenia proszku ostrożnie obracać fiolką. Patrz rys. 2.
9. Przed podaniem leku należy sprawdzić roztwór czy nie ma w nim cząstek stałych. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny.

Lek BeneFIX należy podawać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania. Przygotowany roztwór można przed podaniem przechowywać w temperaturze pokojowej.

Podawanie leku (wstrzyknięcie dożylnie):

Lek BeneFIX powinien być podawany przy użyciu jałowej, plastikowej jednorazowej strzykawki. Roztwór powinien być pobrany z fiolki wyłącznie za pomocą zestawu do pobierania z filtrem.

1. Przestrzegając zasad techniki aseptycznej podłączyć zestaw do pobierania z filtrem do jałowej jednorazowej strzykawki.

Uwaga: NIE wprowadzać powietrza do fiolki z lekiem BeneFIX. W przeciwnym wypadku może dojść do utraty części produktu.

2. Wprowadzić ostrze zestawu do pobierania z filtrem do korka fiolki z lekiem BeneFIX. Patrz rys. 3.
3. Odwrócić fiolkę do góry dnem i pobrać rozpuszczony roztwór do strzykawki. Patrz rys. 4.

4. Zdjąć i usunąć zestaw do pobierania z filtrem.

Uwaga: Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jedną fiolkę leku BeneFIX, zawartość kilku fiolek można pobrać do tej samej strzykawki, stosując oddzielne, nieużywane zestawy do pobierania z filtrem.

5. Podłączyć strzykawkę do końca zestawu do infuzji zakończonego końcówką typu Luer.
6. Wcisnąć tłok strzykawki tak, by roztwór leku BeneFIX wypełnił cały przewód.
7. Podczas wkłucia do żyły należy przestrzegać instrukcji tak, by ograniczyć ilość krwi, jaka przedostaje się do rurki. Krew nie może przedostać się do strzykawki.
8. Należy wykonać wkłucie do żyły zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza. Aby upewnić się, że igła znajduje się w żyłę, należy delikatnie pociągając tłok strzykawki i sprawdzić, czy krew przepływa wstecz do przewodu.
9. Jeżeli krew pojawi się w przewodzie wstrzymać pociąganie tłoka i wstrzyknąć lek BeneFIX dożylnie, podając przez kilka minut.

W większości przypadków dobrze tolerowana jest szybkość infuzji do 4 ml na minutę. BeneFIX powinien być podawany dożylnie przez kilka minut. Lekarz może zmienić szybkość infuzji, tak aby była ona bardziej komfortowa dla pacjenta.

Ponieważ nie analizowano podawania leku BeneFIX w ciągłej infuzji dożylnej (kropłowej), nie należy mieszać leku BeneFIX z roztworami do infuzji ani podawać w postaci wlewu kropłowego.

Niewykorzystane roztwory, puste fiołki, zużyte igły i strzykawki należy umieścić w odpowiednim pojemniku przeznaczonym na odpady. Niewłaściwe postępowanie może powodować zagrożenie dla otoczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BeneFIX

W przypadku wstrzyknięcia dawki leku BeneFIX większej niż zalecana, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku BeneFIX

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, BeneFIX może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli pacjent zauważy, że w celu opanowania krwawienia konieczna jest znacznie większa dawka leku BeneFIX, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ konieczne jest przeprowadzenie badania krwi w kierunku obecności inhibitorów czynnika IX.

Możliwe działania niepożądane pogrupowano w następujących kategoriach:

Niezbyt często: występujące z częstością od 1 przypadku na 100 pacjentów do 1 przypadku na 1 000 pacjentów

Rzadko: występujące z częstością od 1 przypadku na 1 000 pacjentów do 1 przypadku na 10 000 pacjentów

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: wytworzenie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów)*
Rzadko: reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, mogące obejmować uczucie pieczenia kości szczęki i czaszki, dreszcze, suchy kaszel/kichanie, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, uczucie mrowienia, pokrzywkę, swędzenie i wysypkę, niskie ciśnienie tętnicze, uczucie szybkiego bicia serca lub ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obrzęk błony śluzowej gardła, reakcję anafilaktyczną*, wysypkę skórą, nieostre widzenie

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia czucia smaku, uczucie zawrotów głowy (pustki w głowie)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: nudności
Rzadko: wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie klucia i pieczenia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył
Rzadko: gorączka

* Patrz dodatkowe informacje poniżej.

Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również lek BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Jak dotąd nie udało się wyjaśnić etiologii reakcji alergicznych na lek BeneFIX. Opisane reakcje mogą mieć przebieg zagrażający życiu. W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się na ostry dyżur do szpitala. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod leczenia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii.

U jednego z 65 pacjentów otrzymujących lek BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora, ograniczającego odpowiedź kliniczną. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą leku BeneFIX co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora lub wystąpienie reakcji anafilaktycznej. U pacjentów otrzymujących lek BeneFIX należy prowadzić monitorowanie tworzenia inhibitora.

Nie ma wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Ze względu na przebieg procesu technologicznego lek BeneFIX może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Opisywano wystąpienie choroby nerek po podaniu wysokich dawek osoczowego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których uprzednio stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i reakcji alergicznych (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Zaburzenia nerek

U jednego z pacjentów wystąpił silny ból brzucha spowodowany niedostatecznym ukrwieniem części nerki, określanym mianem zawału nerki. Związek pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem leku BeneFIX jest nieokreślony.

Incydenty zakrzepowe

Lek BeneFIX może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy (nieprawidłowe skrzepy krwi) u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju choroby zakrzepowej, w tym u pacjentów z cewnikiem żylnym, przez który lek BeneFIX podawany jest w postaci wlewu ciągłego. Zgłaszano przypadki ciężkich incydentów zakrzepowych, w tym zagrażające życiu powstawanie skrzepów krwi u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik założony do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków lek BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania.

Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX

Po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu BeneFIX donoszono o przypadkach niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX

W przypadku nasilenia się któregoś z objawów niepożądanych lub wystąpienia jakiegokolwiek niepożądanego objawu nie wymienionego w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BENEFIX

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować po upływie terminu ważności podanego na zewnętrznym pudełku i etykiecie fiolki. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Dla wygody pacjenta opisywany produkt może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 1 miesiąc. Po upływie tego okresu niewykorzystany produkt nie może być z powrotem umieszczony w lodówce, należy go użyć bądź wyrzucić. Data wyjęcia leku z lodówki i umieszczenia go w temperaturze pokojowej (nie przekraczającej 25°C) oraz data do kiedy należy zużyć zawartość fiolki, powinny zostać odnotowane na zewnętrznym opakowaniu.

Nie zamrażać.

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast, lecz nie dłużej niż w ciągu trzech godzin od przygotowania.

Nie stosować leku BeneFIX jeśli zauważy się zmętnienie lub zmianę barwy roztworu.

Wskazane jest, aby w miarę możliwości zapisywać numer serii podawanego leku BeneFIX.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek BeneFIX

- Substancją aktywną jest nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Każda fiolka leku BeneFIX zawiera nominalnie 500 j.m. nonakogu alfa.
- Inne składniki to sacharoza, glicyna, L-histydyna i polisorbat 80. Dołączono również wodę do wstrzykiwań służącą do przygotowania roztworu.
- Po rozpuszczeniu w załączonej wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 100 j.m. nonakogu alfa w 1 ml gotowego roztworu do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek BeneFIX i co zawiera opakowanie

BeneFIX dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu znajdującego się we fiolce ze szkła.

W opakowaniu leku BeneFIX znajdują się:

- jedna fiolka zawierająca proszek BeneFIX 500 j.m.
- jedna fiolka zawierająca 5 ml jałowej wody
- jedna igła dwustronna
- jeden zestaw do pobierania roztworu z filtrem
- jeden jałowy mini-zestaw do infuzji
- jedna jałowa jednorazowa strzykawka o pojemności 10 ml, służąca do podawania leku
- dwa gaziki nasączone alkoholem
- dwa przylepce

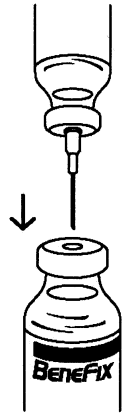
Podmiot odpowiedzialny

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

Wytwórca

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte. A-1, Km. 23. Desvio Algete, Km. 1, 28700 S. Sebastian de los Reyes, Madryt
Hiszpania

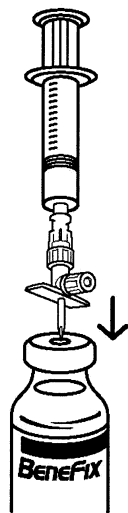
Rys. 1



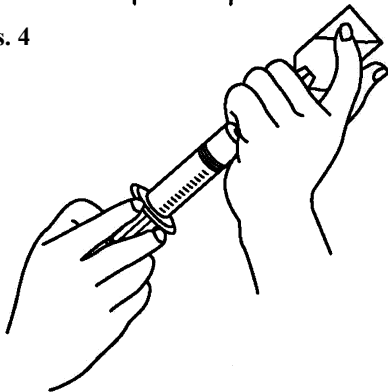
Rys. 2



Rys. 3



Rys. 4



W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel:+36 1 488 3700

**България/Еesti/Latvija/Lietuva/
Slovenija**
Wyeth Whitehall Export GmbH
Тел./Tel/Tālr: +43 1 89 1140

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel:+356 21 344616

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Nederland
Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel:+31 23 567 2567

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.A.
Télf: +34914909900

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél: +33 1 58 07 30 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +353 1 449 3500

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel:+39 06 927151

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE
Τηλ:+357 22 817690

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+44 845 367 0098

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby można ją było przeczytać ponownie w razie potrzeby.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub jakąkolwiek dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest BeneFIX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BeneFIX
3. Jak stosować lek BeneFIX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BeneFIX
6. Inne informacje

1. CO TO JEST BENEFIX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

BeneFIX jest produktem zawierającym czynnik krzepnięcia IX, wytwarzany metodą inżynierii genetycznej. U pacjentów z hemofilią B (choroba Christmаса) występuje niedobór czynnika krzepnięcia IX. Działanie BeneFIX u pacjentów z hemofilią B polega na uzupełnieniu czynnika IX w celu umożliwienia krzepnięcia krwi.

BeneFIX jest stosowany do zapobiegania (profilaktyki) i leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BENEFIX

Kiedy nie stosować leku BeneFIX

- W przypadku alergii (nadwrażliwości) na nonakog alfa lub którykolwiek ze składników leku BeneFIX
- W przypadku alergii (nadwrażliwości) na białka chomika.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX

- Jeżeli krwawienie nie ustępuje zgodnie z oczekiwaniami należy niezwłocznie udać się do lekarza.
- Występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) nie występuje zbyt często u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, którzy byli uprzednio leczeni. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono niskie miano inhibitora, jednak istotne klinicznie. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów

- leczonych BeneFIX. Z wyników aktualnych badań klinicznych nie uzyskano wyczerpujących danych dotyczących podawania leku BeneFIX pacjentom, którzy nie byli uprzednio leczeni.
- Badania kliniczne leku BeneFIX nie wykazały, czy pacjenci w wieku 65 i więcej lat reagują inaczej, niż pacjenci młodszy. Tak jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, również pacjentom w starszym wieku lekarz dobierze dawkę dla nich odpowiednią.
 - Podobnie jak w przypadku wszystkich podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opisany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również leku BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych objawach nadwrażliwości, w tym o trudnościach w oddychaniu, duszności, obrzęku, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, świszczącym oddechu, niskim ciśnieniu tętniczym, nieostрым widzeniu i anafilaksji (ciężkiej reakcji alergicznej, mogącej powodować trudności z połykaniem i/lub oddychaniem, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy i/lub rąk).
 - W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych, należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub doraźną pomocą medyczną. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod leczenia.
 - W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Dlatego w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, np. trudności w oddychaniu, duszności, obrzęku, wysypki, świądu, uczucia ucisku w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, niskiego ciśnienia tętniczego lub nieostrego widzenia, powinno przeprowadzić się badanie na obecność inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów, u których występuje inhibitor czynnika IX może zaistnieć zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX.
 - Wytwarzanie czynnika IX w organizmie jest kontrolowane przez gen czynnika IX. Pacjenci, którzy posiadają delecję w genie czynnika IX są bardziej narażeni na występowanie inhibitorów czynnika IX i uleganie reakcjom alergicznym. W przypadku rozpoznanej delecji w genie czynnika IX, lekarz powinien przeprowadzić szczegółową obserwację pod kątem reakcji alergicznych, zwłaszcza u pacjentów rozpoczynających kurację lekiem BeneFIX.
 - Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych wywołanych podaniem koncentratów czynnika IX, początkowe podanie czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.
 - Również jeśli nie stwierdza się obecności inhibitora czynnika IX może być konieczne podanie większych dawek leku BeneFIX, niż czynnika IX pochodzenia osoczowego. Dlatego w celu właściwego dostosowania dawki, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz ocena wskaźników farmakokinetycznych. Jeżeli podanie zalecanej dawki nie wystarcza do opanowania krwawienia, należy się skontaktować z lekarzem prowadzącym.
 - Ryzyko wystąpienia powikłań dotyczących krzepnięcia jest większe u pacjentów cierpiących na schorzenia serca, wątroby lub osób, które niedawno przebyły zabieg chirurgiczny.
 - Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się lek BeneFIX. Jednak jak dotąd nie opisano konsekwencji związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji/strzykawkę i roztwór leku BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

- Opisywano wystąpienie choroby nerek (zespołu nerczycowego) po podaniu wysokich dawek osoczowego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których w przeszłości stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i reakcji alergicznych.
- Zaleca się, by w miarę możliwości zapisywać nazwę i numer serii każdej dawki podawanego leku BeneFIX.

Stosowanie leku BeneFIX z innymi lekami

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki w ciąży lub okresie karmienia piersią mogą stosować lek BeneFIX jedynie pod warunkiem otrzymania szczegółowych instrukcji od lekarza prowadzącego. Nie wiadomo, czy lek BeneFIX stosowany u kobiet może zaburzać zdolności rozmnażania lub przypadku kobiet w ciąży stanowić zagrożenie dla płodu. W przypadku zajścia w ciążę lub w okresie karmienia piersią lekarz prowadzący może zalecić zaprzestanie stosowania leku BeneFIX.

Zanim zastosuje się jakikolwiek inny lek, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie ma danych wskazujących na możliwość upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

3. JAK STOSOWAĆ LEK BENEFIX

Lek BeneFIX należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz prowadzący dobierze dawkę leku BeneFIX. Dawka i czas trwania leczenia zależy od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta na leczenie substytucyjne za pomocą czynnika IX oraz od wskaźników farmakokinetycznych (wartości odzysku i okresu półtrwania), które muszą być kontrolowane w regularnych odstępach czasu. Dawka leku BeneFIX może różnić się od dawek produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

Lekarz prowadzący może zdecydować o zmianie dawki leku BeneFIX w czasie leczenia.

Przygotowanie i podawanie

Przedstawiony poniżej opis procedur stanowi zbiór wskazówek dotyczących przygotowania i podawania leku BeneFIX. Pacjenci powinni stosować się do zaleceń dotyczących wkłucia dożylnego, przedstawionych przez lekarza prowadzącego.

Przed przystąpieniem do poniższej procedury zawsze należy umyć ręce. Podczas przygotowania leku należy stosować technikę aseptyczną, pozwalającą na utrzymanie czystego i wolnego od drobnoustrojów środowiska.

Przygotowanie:

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (IV) po rozpuszczeniu za pomocą jałowej wody do wstrzykiwań (rozpuszczalnika).

1. Należy odczekać, aż fiolka z liofilizowanym lekiem BeneFIX i rozpuszczalnikiem osiągnie temperaturę pokojową.
2. Z fiolki zawierającej koncentrat leku BeneFIX i fiolki zawierającej rozpuszczalnik zdjąć zatyczkę i odsłonić środkową część gumowych korków.
3. Górne części obu fiolek przetrzeć dostarczonym w zestawie gazikiem nasączonym alkoholem lub użyć innego roztworu antyseptycznego i poczekać, aż czyszczona powierzchnia wyschnie.
4. Usunąć przezroczystą osłonę krótszego końca sterylnej igły dwustronnej, a następnie włożyć ten koniec przez środkową część gumowego korka i wprowadzić do fiolki z rozpuszczalnikiem. Uwaga: fiolka z rozpuszczalnikiem powinna być umieszczona na płaskiej powierzchni, np. na stole, igłę należy wprowadzić pionowo, prostopadłe do powierzchni korka.
5. Zdjąć barwną osłonę z dłuższego końca sterylnej igły dwustronnej. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem w celu zminimalizowania przecieku, a następnie szybkim ruchem wprowadzić dłuższy koniec igły przez środkową część gumowego korka do ustawionej pionowo fiolki z lekiem BeneFIX. Fiolka z lekiem BeneFIX powinna być umieszczona na płaskiej powierzchni, np. na stole, a dłuższy koniec igły należy wprowadzić pionowo, prostopadłe do powierzchni korka. Patrz rys. 1.
6. Podciśnienie spowoduje przemieszczenie rozpuszczalnika do fiolki z lekiem BeneFIX.

Uwaga: aby zapobiec tworzeniu się piany wylot dwustronnej igły należy skierować w stronę ścianki fiolki z lekiem BeneFIX.

7. Po zakończeniu pobierania należy usunąć dłuższy koniec igły z fiolki z lekiem BeneFIX, a następnie wyrzucić igłę i pustą fiolkę po rozpuszczalniku, stosując się do zaleceń.

Uwaga: jeżeli nie udało się w całości pobrać rozpuszczalnika do fiolki z lekiem BeneFIX, NIE NALEŻY UŻYWAĆ zawartości fiolki. Po zakończeniu pobierania dopuszczalne jest pozostawienie niewielkiej ilości płynu w fiolce po rozpuszczalniku.

8. W celu rozpuszczenia proszku ostrożnie obracać fiolką. Patrz rys. 2.
9. Przed podaniem leku należy sprawdzić roztwór czy nie ma w nim cząstek stałych. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny.

Lek BeneFIX należy podawać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania. Przygotowany roztwór można przed podaniem przechowywać w temperaturze pokojowej.

Podawanie leku (wstrzyknięcie dożylnie):

Lek BeneFIX powinien być podawany przy użyciu jałowej, plastikowej jednorazowej strzykawki. Roztwór powinien być pobrany z fiolki wyłącznie za pomocą zestawu do pobierania z filtrem.

1. Przestrzegając zasad techniki aseptycznej podłączyć zestaw do pobierania z filtrem do jałowej jednorazowej strzykawki.

Uwaga: NIE wprowadzać powietrza do fiolki z lekiem BeneFIX. W przeciwnym wypadku może dojść do utraty części produktu.

2. Wprowadzić ostrze zestawu do pobierania z filtrem do korka fiolki z lekiem BeneFIX. Patrz rys. 3.
3. Odwrócić fiolkę do góry dnem i pobrać rozpuszczony roztwór do strzykawki. Patrz rys. 4.

4. Zdjąć i usunąć zestaw do pobierania z filtrem.

Uwaga: Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jedną fiolkę leku BeneFIX, zawartość kilku fiolek można pobrać do tej samej strzykawki, stosując oddzielne, nieużywane zestawy do pobierania z filtrem.

5. Podłączyć strzykawkę do końca zestawu do infuzji zakończonego końcówką typu Luer.
6. Wcisnąć tłok strzykawki tak, by roztwór leku BeneFIX wypełnił cały przewód.
7. Podczas wkłucia do żyły należy przestrzegać instrukcji tak, by ograniczyć ilość krwi, jaka przedostaje się do rurki. Krew nie może przedostać się do strzykawki.
8. Należy wykonać wkłucie do żyły zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza. Aby upewnić się, że igła znajduje się w żyłę, należy delikatnie pociągając tłok strzykawki i sprawdzić, czy krew przepływa wstecz do przewodu.
9. Jeżeli krew pojawi się w przewodzie wstrzymać pociąganie tłoka i wstrzyknąć lek BeneFIX dożylnie, podając przez kilka minut.

W większości przypadków dobrze tolerowana jest szybkość infuzji do 4 ml na minutę. BeneFIX powinien być podawany dożylnie przez kilka minut. Lekarz może zmienić szybkość infuzji, tak aby była ona bardziej komfortowa dla pacjenta.

Ponieważ nie analizowano podawania leku BeneFIX w ciągłej infuzji dożylnej (kropłowej), nie należy mieszać leku BeneFIX z roztworami do infuzji ani podawać w postaci wlewu kropłowego.

Niewykorzystane roztwory, puste fiołki, zużyte igły i strzykawki należy umieścić w odpowiednim pojemniku przeznaczonym na odpady. Niewłaściwe postępowanie może powodować zagrożenie dla otoczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BeneFIX

W przypadku wstrzyknięcia dawki leku BeneFIX większej niż zalecana, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku BeneFIX

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, BeneFIX może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią

Jeżeli pacjent zauważy, że w celu opanowania krwawienia konieczna jest znacznie większa dawka leku BeneFIX, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ konieczne jest przeprowadzenie badania krwi w kierunku obecności inhibitorów czynnika IX.

Możliwe działania niepożądane pogrupowano w następujących kategoriach:

Niezbyt często: występujące z częstością od 1 przypadku na 100 pacjentów do 1 przypadku na 1000 pacjentów

Rzadko: występujące z częstością od 1 przypadku na 1000 pacjentów do 1 przypadku na 10 000 pacjentów

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: wytworzenie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów)*
Rzadko: reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, mogące obejmować uczucie pieczenia kości szczęki i czaszki, dreszcze, suchy kaszel/kichanie, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, uczucie mrowienia, pokrzywkę, swędzenie i wysypkę, niskie ciśnienie tętnicze, uczucie szybkiego bicia serca, lub ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obrzęk błony śluzowej gardła, reakcję anafilaktyczną*, wysypkę skórą, nieostre widzenie

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia czucia smaku, uczucie zawrotów głowy (pustki w głowie)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: nudności
Rzadko: wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie klucia i pieczenia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył
Rzadko: gorączka

* Patrz dodatkowe informacje poniżej.

Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również lek BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Jak dotąd nie udało się wyjaśnić etiologii reakcji alergicznych na lek BeneFIX. Opisane reakcje mogą mieć przebieg zagrażający życiu. W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się na ostry dyżur do szpitala. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod leczenia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał zobojętniających czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii.

U jednego z 65 pacjentów otrzymujących lek BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora, ograniczającego odpowiedź kliniczną. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą leku BeneFIX co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora lub wystąpienie reakcji anafilaktycznej. U pacjentów otrzymujących lek BeneFIX należy prowadzić monitorowanie tworzenia inhibitora.

Nie ma wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Ze względu na przebieg procesu technologicznego lek BeneFIX może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Opisywano wystąpienie choroby nerek po podaniu wysokich dawek osoczowego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których uprzednio stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i reakcji alergicznych (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Zaburzenia nerek

U jednego z pacjentów wystąpił silny ból brzucha spowodowany niedostatecznym ukrwieniem części nerki, określanym mianem zawału nerki. Związek pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem leku BeneFIX jest nieokreślony.

Incydenty zakrzepowe

Lek BeneFIX może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy (nieprawidłowe skrzepy krwi) u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju choroby zakrzepowej, w tym u pacjentów z cewnikiem żylnym, przez który lek BeneFIX podawany jest w postaci wlewu ciągłego. Zgłaszano przypadki ciężkich incydentów zakrzepowych, w tym zagrażające życiu powstawanie skrzepów krwi u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik założony do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków lek BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania.

Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX

Po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu BeneFIX donoszono o przypadkach niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX

W przypadku nasilenia się któregoś z objawów niepożądanych lub wystąpienia jakiegokolwiek niepożądanego objawu nie wymienionego w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BENEFIX

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować po upływie terminu ważności podanego na zewnętrznym pudełku i etykiecie fiolki. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Dla wygody pacjenta opisywany produkt może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 1 miesiąc. Po upływie tego okresu niewykorzystany produkt nie może być z powrotem umieszczony w lodówce, należy go użyć bądź wyrzucić. Data wyjęcia leku z lodówki i umieszczenia go w temperaturze pokojowej (nie przekraczającej 25°C) oraz data do kiedy należy zużyć zawartość fiolki, powinny zostać odnotowane na zewnętrznym opakowaniu.

Nie zamrażać.

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast, lecz nie dłużej niż w ciągu trzech godzin od przygotowania.

Nie stosować leku BeneFIX jeśli zauważy się zmętnienie lub zmianę barwy roztworu.

Wskazane jest, aby w miarę możliwości zapisywać numer serii podawanego leku BeneFIX.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek BeneFIX

- Substancją aktywną jest nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Każda fiolka leku BeneFIX zawiera nominalnie 1000 j.m. nonakogu alfa.
- Inne składniki to sacharoza, glicyna, L-histydyna i polisorbat 80. Dołączono również wodę do wstrzykiwań służącą do przygotowania roztworu.
- Po rozpuszczeniu w załączonej wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 100 j.m. nonakogu alfa w 1 ml gotowego roztworu do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek BeneFIX i co zawiera opakowanie

BeneFIX dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu znajdującego się we fiolce ze szkła

W opakowaniu leku BeneFIX znajdują się:

- jedna fiolka zawierająca proszek BeneFIX 1000 j.m.
- jedna fiolka zawierająca 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań do przygotowania roztworu
- jedna igła dwustronna
- jeden zestaw do pobierania roztworu z filtrem
- jeden jałowy mini-zestaw do infuzji
- jedna jałowa jednorazowa strzykawka o pojemności 10 ml, służąca do podawania leku
- dwa gaziki nasączone alkoholem
- dwa przylepce

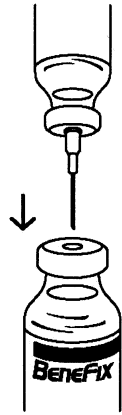
Podmiot odpowiedzialny

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

Wytwórca:

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte.A-1, Km. 23. Desvío Algete, Km. 1, 28700 S. Sebastian de los Reyes, Madryt
Hiszpania

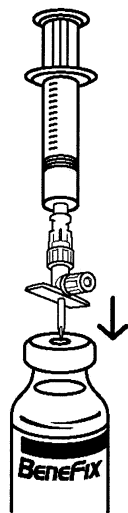
Rys. 1



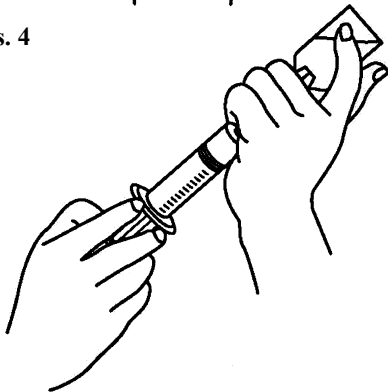
Rys. 2



Rys. 3



Rys. 4



W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel:+36 1 488 3700

**България/Еesti/Latvija/Lietuva/
Slovenija**
Wyeth Whitehall Export GmbH
Тел./Tel/Tālr: +43 1 89 1140

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel:+356 21 344616

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Nederland
Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel:+31 23 567 2567

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.A.
Télf: +34914909900

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél: +33 1 58 07 30 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +353 1 449 3500

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel:+39 06 927151

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE
Τηλ:+357 22 817690

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+44 845 367 0098

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach ich leczenia.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby można ją było przeczytać ponownie w razie potrzeby.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub jakąkolwiek dodatkową informację
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest BeneFIX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BeneFIX
3. Jak stosować lek BeneFIX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BeneFIX
6. Inne informacje

1. CO TO JEST BENEFIX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

BeneFIX jest produktem zawierającym czynnik krzepnięcia IX, wytwarzany metodą inżynierii genetycznej. U pacjentów z hemofilią B (choroba Christmаса) występuje niedobór czynnika krzepnięcia IX. Działanie BeneFIX u pacjentów z hemofilią B polega na uzupełnieniu czynnika IX w celu umożliwienia krzepnięcia krwi.

BeneFIX jest stosowany do zapobiegania (profilaktyki) i leczenia krwawień u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BENEFIX

Nie stosować leku BeneFIX

W przypadku alergii (nadwrażliwości) na nonakog alfa lub którykolwiek ze składników leku BeneFIX
W przypadku alergii (nadwrażliwości) na białka chomika.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX

- Jeżeli krwawienie nie ustępuje zgodnie z oczekiwaniami należy niezwłocznie udać się do lekarza.
- Występowanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) nie występuje zbyt często u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, którzy byli uprzednio leczeni. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono niskie miano inhibitora, jednak istotne klinicznie. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy

- przewodzą staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych lekiem BeneFIX. Z wyników aktualnych badań klinicznych nie uzyskano wyczerpujących danych dotyczących podawania leku BeneFIX pacjentom, którzy nie byli uprzednio leczeni.
- Badania kliniczne leku BeneFIX nie wykazały, czy pacjenci w wieku 65 i więcej lat reagują inaczej, niż pacjenci młodszy. Tak jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, również pacjentom w starszym wieku lekarz dobierze dawkę dla nich odpowiednią.
 - Podobnie jak w przypadku wszystkich dożylnych produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Opisany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również leku BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych objawach nadwrażliwości, w tym o trudnościach w oddychaniu, duszności, obrzęku, wysypce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, świszczącym oddechu, niskim ciśnieniu tętniczym, nieostrym widzeniu i anafilaksji (ciężkiej reakcji alergicznej, mogącej powodować trudności z połykaniem i/lub oddychaniem, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy i/lub rąk).
 - W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych, należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub doraźną pomocą medyczną. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod leczenia.
 - W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Dlatego w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, np. trudności w oddychaniu, duszności, obrzęku, wysypki, świądu, uczucia ucisku w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, niskiego ciśnienia tętniczego lub nieostryego widzenia, powinno przeprowadzić się badanie na obecność inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów, u których występuje inhibitor czynnika IX może zaistnieć zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX.
 - Wytwarzanie czynnika IX w organizmie jest kontrolowane przez gen czynnika IX. Pacjenci, którzy posiadają delecję w genie czynnika IX są bardziej narażeni na występowanie inhibitorów czynnika IX i uleganie reakcjom alergicznym. W przypadku rozpoznanej delecji w genie czynnika IX, lekarz powinien przeprowadzić szczegółową obserwację pod kątem reakcji alergicznych, zwłaszcza u pacjentów rozpoczynających kurację lekiem BeneFIX.
 - Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych wywołanych podaniem koncentratów czynnika IX, początkowe podanie czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.
 - Również jeśli nie stwierdza się obecności inhibitora czynnika IX może być konieczne podanie większych dawek leku BeneFIX, niż czynnika IX pochodzenia osoczonego. Dlatego w celu właściwego dostosowania dawki, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz ocena wskaźników farmakokinetycznych. Jeżeli podanie zalecanej dawki nie wystarcza do opanowania krwawienia, należy się skontaktować z lekarzem prowadzącym.
 - Ryzyko wystąpienia powikłań dotyczących krzepnięcia jest większe u pacjentów cierpiących na schorzenia serca, wątroby lub osób, które niedawno przebyły zabieg chirurgiczny.
 - Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się lek BeneFIX. Jednak jak dotąd nie opisano konsekwencji związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do

infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji/strzykawkę i roztwór leku BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

- Opisywano wystąpienie choroby nerek (zespołu nerczycowego) po podaniu wysokich dawek osoczowego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których w przeszłości stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i reakcji alergicznych.
- Zaleca się, by w miarę możliwości zapisywać nazwę i numer serii każdej dawki podawanego leku BeneFIX.

Stosowanie leku BeneFIX z innymi lekami

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentki w ciąży lub okresie karmienia piersią mogą stosować lek BeneFIX jedynie pod warunkiem otrzymania szczegółowych instrukcji od lekarza prowadzącego. Nie wiadomo, czy lek BeneFIX stosowany u kobiet może zaburzać zdolności rozmnażania lub w przypadku kobiet w ciąży stanowić zagrożenie dla płodu. W przypadku zajścia w ciążę lub w okresie karmienia piersią lekarz prowadzący może zalecić zaprzestanie stosowania leku BeneFIX.

Zanim zastosuje się jakikolwiek lek, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie ma danych wskazujących na możliwość upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

3. JAK STOSOWAĆ LEK BENEFIX

Lek BeneFIX należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz prowadzący dobierze dawkę leku BeneFIX. Dawka i czas trwania leczenia zależy od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta na leczenie substytucyjne za pomocą czynnika IX oraz od wskaźników farmakokinetycznych (wartości odzysku i okresu półtrwania), które muszą być kontrolowane w regularnych odstępach czasu. Dawka leku BeneFIX może różnić się od dawek produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

Lekarz prowadzący może zdecydować o zmianie dawki leku BeneFIX w czasie leczenia.

Przygotowanie i podawanie

Przedstawiony poniżej opis procedur stanowi zbiór wskazówek dotyczących przygotowania i podawania leku BeneFIX. Pacjenci powinni stosować się do zaleceń przedstawionych przez lekarza prowadzącego.

Lek BeneFIX przyjmuje się w infuzji dożylną (IV) po rozpuszczeniu proszku za pomocą dostarczonego rozpuszczalnika (0,234% w/w roztworu chlorku sodu) w ampułko-strzykawce.

Przed przystąpieniem do poniższej procedury zawsze należy umyć ręce. Podczas przygotowania leku należy stosować technikę aseptyczną, pozwalającą na utrzymanie czystego i wolnego od drobnoustrojów środowiska.

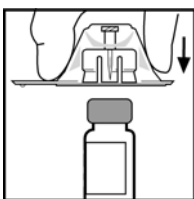
Przygotowanie:

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (IV) po rozpuszczeniu w jałowym rozpuszczalniku do wstrzykiwań.

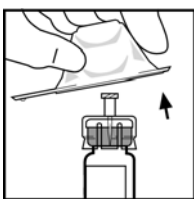
1. Należy odczekać, aż fiolka z lekiem BeneFIX i ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem osiągną temperaturę pokojową.
2. Z fiolki leku BeneFIX zdjąć plastikową zatyczkę i odsłonić środkową część gumowego korka.



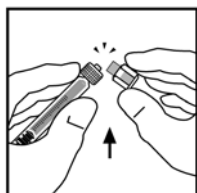
3. Górną część fiolki przetrzeć dostarczonym w zestawie gazikiem nasączonym alkoholem lub użyć innego roztworu antyseptycznego i poczekać, aż czyszczona powierzchnia wyschnie. Po przetarciu nie dotykać gumowego korka rękoma ani nie dopuścić do zetknięcia z jakąkolwiek inną powierzchnią.
4. Z przezroczystego, plastikowego opakowania łącznika zedrzeć denko. Łącznika nie wyjmować z opakowania.
5. Fiolkę umieścić na płaskim podłożu. Cały czas trzymając łącznik w opakowaniu, nałożyć go na fiolkę. Silnie nacisnąć na opakowanie, aż łącznik 'wskoczy' na miejsce, a jego szpikulec przebije korek fiolki.



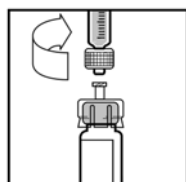
6. Z łącznika zdjąć opakowanie i wyrzucić je.



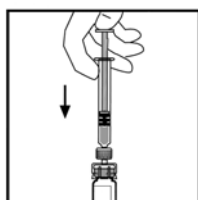
7. Na strzykawkę z rozpuszczalnikiem nałożyć tłok wprowadzając go do otworu w strzykawce, a następnie mocno wcisnąć i przekręcić aż dobrze połączy się z korkiem.
8. Oderwać nasadkę zabezpieczającą strzykawkę na perforacji. Aby oderwać końcówkę należy kilka razy odgiąć ją na przemian w górę i w dół. Nie dotykać wnętrza nasadki, ani końcówki strzykawki. Nasadka może się jeszcze przydać (jeśli nie podajemy rozpuszczonego leku BeneFIX natychmiast), najlepiej więc odłożyć ją na bok stawiając do góry nogami.



9. Fiolkę umieścić na płaskim podłożu. Strzykawkę z rozpuszczalnikiem połączyć z łącznikiem: końcówkę strzykawki silnie wcisnąć do otworu w łączniku, przekręcając strzykawkę w prawo, aż połączenie będzie stabilne.



10. Wolno wcisnąć tłok strzykawki i wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki z lekiem BeneFIX.



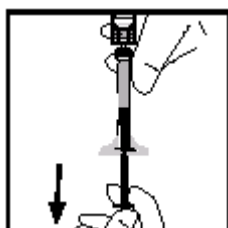
11. Nie rozłączając strzykawki i łącznika, delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.



12. Przed podaniem sprawdzić roztwór, czy nie ma w nim cząstek stałych. Roztwór powinien być przejrzysty i przezroczysty.

Uwaga: Jeśli do wlewu potrzebna jest więcej niż jedna fiolka leku BeneFIX, zawartość każdej z fiolek należy rozpuścić zgodnie z powyższą instrukcją. Wyjąć strzykawkę z rozpuszczalnikiem, zostawić łącznik i użyć dodatkowej, większej strzykawki z końcówką typu Luer do ponownego wciągnięcia zawartości każdej fiolki.

13. Po sprawdzeniu, że tłok strzykawki jest całkowicie wciśnięty, odwrócić fiolkę. Powoli wciągnąć roztwór z powrotem do strzykawki.



14. Rozłączyć strzykawkę i łącznik: delikatnie pociągnąć strzykawkę i obrócić w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Fiolkę z łącznikiem usunąć.

Uwaga: Jeśli roztwór nie ma być używany natychmiast, należy uważnie nałożyć nasadkę. Nie dotykać wnętrza nasadki, ani końcówki strzykawki.

Lek BeneFIX należy podawać natychmiast lub przed upływem trzech godzin od przygotowania. Przygotowany roztwór można przed podaniem przechowywać w temperaturze pokojowej.

Podawanie leku (wstrzyknięcie dożylnie):

Lek BeneFIX powinien być podawany przy użyciu dostarczonej z rozpuszczalnikiem ampułko-strzykawki lub jałowej, plastikowej jednorazowej strzykawki z końcówką typu Luer. Roztwór powinien być pobrany z fiolki za pomocą łącznika fiolki.

Lek BeneFIX należy wstrzykiwać dożylnie przez parę minut. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie zalecanego tempa infuzji aby uczynić ją wygodniejszą.

Ponieważ nie analizowano podawania leku BeneFIX w ciągłej infuzji dożylnej (kropłowej), nie należy mieszać leku BeneFIX z roztworami do infuzji ani podawać w postaci wlewu kropłowego.

Niewykorzystane roztwory, puste fiolki, zużyte igły i strzykawki należy umieścić w odpowiednim pojemniku przeznaczonym na odpady. Niewłaściwe postępowanie może powodować zagrożenie dla otoczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BeneFIX

W przypadku wstrzyknięcia dawki leku BeneFIX większej niż zalecana, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku BeneFIX

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, BeneFIX może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli pacjent zauważy, że w celu opanowania krwawienia konieczna jest znacznie większa dawka leku BeneFIX, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ konieczne jest przeprowadzenie badania krwi w kierunku obecności inhibitorów czynnika IX.

Możliwe działania niepożądane pogrupowano w następujących kategoriach:

Niezbyt często:	występujące z częstością od 1 przypadku na 100 pacjentów do 1 przypadku na 1 000 pacjentów
Rzadkie:	występujące z częstością od 1 przypadku na 1 000 pacjentów do 1 przypadku na 10 000 pacjentów

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często:	wytworzenie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów)*
Rzadko:	reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, mogące obejmować uczucie pieczenia kości szczęki i czaszki, dreszcze, suchy kaszel/kichanie, uderzenia gorąca, ospałość, niepokój, uczucie mrowienia, pokrzywkę, swędzenie i wysypkę, niskie ciśnienie tętnicze, uczucie szybkiego bicia serca, ucisk w klatce piersiowej,

świszczący oddech, obrzęk błony śluzowej gardła, reakcję anafilaktyczną*,
wysypkę skórą, nieostre widzenie

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia czucia smaku, uczucie zawrotów głowy
(pustki w głowie)

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Niezbyt często: nudności
Rzadko: wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym uczucie kłucia i pieczenia w miejscu podania infuzji), dyskomfort w miejscu wkłucia dożylnego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żył
Rzadko: gorączka

* Patrz dodatkowe informacje poniżej.

Nadwrażliwość/reakcje alergiczne

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne obserwowano rzadko u pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik IX, w tym również lek BeneFIX. Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne występowały w bezpośrednim związku z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Nie wiadomo dlaczego u niektórych pacjentów przyjmujących lek BeneFIX występują reakcje alergiczne. Opisane reakcje mogą mieć przebieg zagrażający życiu. W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się na ostry dyżur do szpitala. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod leczenia. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii.

U jednego z 65 pacjentów otrzymujących lek BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora, ograniczającego odpowiedź kliniczną. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia za pomocą leku BeneFIX co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora lub wystąpienie reakcji anafilaktycznej. U pacjentów otrzymujących lek BeneFIX należy prowadzić monitorowanie tworzenia inhibitora.

Nie ma wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni.

Ze względu na przebieg procesu technologicznego lek BeneFIX może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika mogących wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Opisywano wystąpienie choroby nerek po podaniu wysokich dawek osoczowego czynnika IX w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których uprzednio stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i reakcji alergicznych (patrz również „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek BeneFIX”).

Zaburzenia nerek

U jednego z pacjentów wystąpił silny ból brzucha spowodowany niedostatecznym ukrwieniem części nerki, określanym mianem zawału nerki. Związek pomiędzy zawałem, a uprzednim podaniem leku BeneFIX jest nieokreślony.

Incydenty zakrzepowe

Lek BeneFIX może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy (nieprawidłowe skrzepy krwi) u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju choroby zakrzepowej, w tym u pacjentów z cewnikiem żylnym, przez który lek BeneFIX podawany jest w postaci wlewu ciągłego. Zgłaszano przypadki ciężkich incydentów zakrzepowych, w tym zagrażające życiu powstawanie skrzepów krwi u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik założony do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych i zakrzepicy żył głębokich; w większości tych przypadków lek BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzoną metodą podawania.

Niewłaściwa odpowiedź na leczenie i niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX

Po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu BeneFIX donoszono o przypadkach niewłaściwej odpowiedzi na leczenie i niewłaściwej wartości odzysku czynnika IX.

W przypadku nasilenia się któregoś z objawów niepożądanych lub wystąpienia jakiegokolwiek niepożądanego objawu nie wymienionego w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BENEFIX

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować po upływie terminu ważności podanego na zewnętrznym pudełku i etykiecie fiołki. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie stosować leku BeneFIX jeśli zauważy się zmętnienie lub zmianę barwy roztworu.

Lek BeneFIX należy stale przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C - 8°C i wykorzystać przed upływem terminu ważności podanego na opakowaniu. Jeżeli opisywany produkt jest stosowany w leczeniu ambulatoryjnym, może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez jeden okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Po upływie tego okresu niewykorzystany produkt nie może być z powrotem umieszczony w lodówce, należy go użyć bądź wyrzucić. Data wyjęcia leku z lodówki i umieszczenia go w temperaturze pokojowej (nie przekraczającej 30°C), oraz data do kiedy należy zużyć zawartość fiołki, powinny zostać umieszczone na zewnętrznym opakowaniu.

Nie zamrażać z uwagi na ryzyko uszkodzenia ampułko-strzykawki.

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast lub w ciągu trzech godzin od przygotowania.

Należy używać tylko ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem załączonej do zestawu do przygotowania roztworu. Inne jałowe, jednorazowe strzykawki mogą być użyte do podawania roztworu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Zawartość opakowania leku BeneFIX

- Substancją aktywną jest nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Każda fiolka leku BeneFIX zawiera nominalnie 250, 500, 1000 lub 2000 j.m. nonakogu alfa.
- Inne składniki to sacharoza, glicyna, L-histydyna, polisorbata 80. Dołączono również rozpuszczalnik służący do przygotowania roztworu (0,234% roztworu chlorku sodu).
- Po rozpuszczeniu w załączonym rozpuszczalniku (0,234% roztworu chlorku sodu) każda fiolka zawiera 50, 100, 200 lub 400 j.m./ml. (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Moc produktu leku BeneFIX na 1 ml przygotowanego roztworu.

Ilość leku BeneFIX w przeliczeniu na fiolkę	Ilość leku BeneFIX w przeliczeniu na 1 ml przygotowanego roztworu do wstrzykiwań
250 j.m.	50 j.m.
500 j.m.	100 j.m.
1000 j.m.	200 j.m.
2000 j.m.	400 j.m.

Wygląd i zawartość opakowania

BeneFIX dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu znajdującego się w fiolce ze szkła oraz rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce.

W opakowaniu znajdują się:

- jedna fiolka zawierająca proszek BeneFIX 250, 500, 1000 lub 2000 j.m.
- jedna ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem, zawierająca 5 ml jałowego 0,234% roztworu chlorku sodu do przygotowania wstrzykiwań oraz jeden tłok strzykawki.
- jeden jałowy łącznik do połączenia fiolki z ampułko-strzykawką
- jeden jałowy zestaw do infuzji
- dwa gaziki nasączone alkoholem
- jeden przylepiec
- jedna gaza

Podmiot odpowiedzialny

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

Wytwórca

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte.A-1, Km. 23. Desvio Algete, Km. 1, 28700 S. Sebastian de los Reyes, Madryt

Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel:+36 1 488 3700

**България/Esti/Latvija/Lietuva/
Slovenija**
Wyeth Whitehall Export GmbH
Тел./Tel/Tālr: +43 1 89 1140

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel:+356 21 344616

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Nederland
Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel:+31 23 567 2567

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.A.
Télf: +34914909900

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél: +33 1 58 07 30 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +353 1 449 3500

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel:+39 06 927151

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE
Τηλ:+357 22 817690

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+44 845 367 0098

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.