

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BeneFIX 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
BeneFIX 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
BeneFIX 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
BeneFIX 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
BeneFIX 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
BeneFIX 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

BeneFIX 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nonacog alfa (factor de coagulare IX recombinant) 250 UI. După reconstituire cu ajutorul a 5 ml (0,234%) soluție injectabilă de clorură de sodiu, fiecare ml de soluție conține nonacog alfa aproximativ 50 UI.

BeneFIX 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nonacog alfa (factor de coagulare IX recombinant) 500 UI. După reconstituire cu ajutorul a 5 ml (0,234%) soluție injectabilă de clorură de sodiu, fiecare ml de soluție conține nonacog alfa aproximativ 100 UI.

BeneFIX 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nonacog alfa (factor de coagulare IX recombinant) 1000 UI. După reconstituire cu ajutorul a 5 ml (0,234%) soluție injectabilă de clorură de sodiu, fiecare ml de soluție conține nonacog alfa aproximativ 200 UI.

BeneFIX 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nonacog alfa (factor de coagulare IX recombinant) 1500 UI. După reconstituire cu ajutorul a 5 ml (0,234%) soluție injectabilă de clorură de sodiu, fiecare ml de soluție conține nonacog alfa aproximativ 300 UI.

BeneFIX 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nonacog alfa (factor de coagulare IX recombinant) 2000 UI. După reconstituire cu ajutorul a 5 ml (0,234%) soluție injectabilă de clorură de sodiu, fiecare ml de soluție conține nonacog alfa aproximativ 400 UI.

BeneFIX 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nonacog alfa (factor de coagulare IX recombinant) 3000 UI. După reconstituire cu ajutorul a 5 ml (0,234%) soluție injectabilă de clorură de sodiu, fiecare ml de soluție conține nonacog alfa aproximativ 600 UI.

Potența (UI) este determinată cu ajutorul testului de coagulare într-un singur pas, agreat de farmacopeea europeană. Activitatea specifică a BeneFIX nu este mai mică de 200 UI/mg proteină.

BeneFIX conține factor de coagulare IX recombinant (DCI = nonacog alfa). Nonacog alfa este o proteină purificată, cu 415 aminoacizi ordonați în structură monocatenară. Secvența primară aminoacidică este comparabilă cu forma alelică Ala148 a factorului IX derivat din plasmă și unele modificări post-tranlaționale ale moleculei recombinante sunt diferite de cele ale moleculei de origine plasmatică. Factorul de coagulare IX recombinant este o glicoproteină secretată de celule de origine mamiferă, modificate genetic, provenite dintr-o linie celulară obținută din ovar de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere de culoare albă sau aproape albă și solvent limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia hemoragiei la pacienții cu hemofilie tip B (deficit congenital de factor IX).

BeneFIX poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei.

Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a valorilor concentrațiilor plasmatice ale factorului IX, cu rol orientativ în stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței perfuziilor. Răspunsul la administrarea de factor IX variază de la un pacient la altul, ceea ce demonstrează că timpul de înjumătățire plasmatică și indicele de recuperare sunt diferiți între indivizi. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustări la pacienții sub- și supraponderali. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, în mod deosebit, este indispensabilă monitorizarea cu precizie a tratamentului de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea factorului IX plasmatic).

La utilizarea unui test de coagulare într-o singură etapă *in vitro* pe baza timpului de tromboplastină (aPTT) pentru determinarea activității factorului IX în probele de sânge ale pacienților, rezultatele activității factorului IX plasmatic pot fi afectate semnificativ, atât de tipul reactivului aPTT, cât și de standardul de referință utilizat în cadrul testului. Acest aspect are o importanță deosebită, mai ales în cazul schimbării laboratorului și/sau reactivilor utilizați în cadrul testului.

Doze

Doza și durata tratamentului de substituție depind de gradul de severitate al deficitului de factor IX, de localizarea și gravitatea hemoragiei, precum și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor IX administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt definite în conformitate cu standardul în vigoare al OMS privind medicamentele care conțin factor IX. Activitatea plasmatică a factorului IX este exprimată fie procentual (corespunzător plasmei umane normale), fie în unități internaționale (corespunzător unui standard internațional privind factorul IX plasmatic).

O unitate internațională (UI) de activitate a factorului IX este echivalentă cu cantitatea de factor IX dintr-un ml de plasmă umană normală.

Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de BeneFIX poate fi făcută pe baza faptului că administrarea unei unități de activitate a factorului IX pe kg duce la creșterea valorii concentrației plasmatice de factor IX circulant, în medie cu 0,8 UI/dl (interval de la 0,4 la 1,4 UI/dl), la pacienții cu vârsta ≥ 12 ani (informații suplimentare la pct. 5.2).

Doza necesară se determină cu ajutorul următoarei formule:

Numărul de UI de factor IX necesare	=	greutatea (în kg)	X	creșterea dorită a concentrației plasmatice de factor IX, (%) sau (UI/dl)	X	inversul multiplicativ al indicelui de recuperare observat
-------------------------------------	---	-------------------	---	---	---	--

Exemplu: pentru un indice de recuperare de 0,8 UI/dl, formula este:

Numărul de UI de factor IX necesare	=	greutatea (în kg)	X	creșterea dorită a concentrației plasmatice de factor IX, (%) sau (UI/dl)	X	1,3 UI/kg
-------------------------------------	---	-------------------	---	---	---	-----------

Cantitatea care trebuie administrată și frecvența de administrare trebuie determinate întotdeauna pe baza eficacității clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul evenimentelor de tip hemoragic enumerate mai jos, nivelul de activitate a factorului IX nu trebuie să scadă sub valorile date ale nivelului de activitate plasmatică (în % din valoarea normală sau în UI/dl), în intervalul de timp corespunzător. Datele din tabelul de mai jos pot fi utilizate ca referință pentru stabilirea dozelor în episoadele hemoragice și în intervențiile chirurgicale:

Gravitatea hemoragiei/Tipul de intervenție chirurgicală	Concentrația plasmatică necesară de factor IX, (%) sau (UI/dl)	Frecvența dozelor (ore)/Durata tratamentului (zile)
Hemoragii		
Hemartroză precocă, hemoragie musculară sau a cavității bucale	20-40	Repetăți la fiecare 24 ore. Cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului hemoragic, după cum indică evoluția durerii sau până la obținerea vindecării.
Hemartroză mai extinsă, hemoragie musculară sau hematom	30-60	Repetăți perfuzia la fiecare 24 ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de incapacitare.
Hemoragii care pot pune viața în pericol	60-100	Repetăți perfuzia la fiecare 8-24 ore, până la dispariția pericolului
Intervenții chirurgicale		
Minore: Inclusiv extracții dentare	30-60	La fiecare 24 ore, cel puțin 1 zi, până la obținerea vindecării.
Majore	80-100 (pre- și post-operator)	Repetăți perfuzia la fiecare 8-24 ore, până la vindecarea adecvată a plăgii, apoi continuați tratamentul încă cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel de activitate al factorului IX cuprins între 30% și 60% (UI/dl)

Profilaxie

BeneFIX poate fi administrat în tratamentul profilactic de lungă durată împotriva hemoragiilor la pacienții cu forme de hemofilie B. În cadrul unui studiu clinic privind profilaxia secundară de rutină,

valoarea medie a dozei pentru pacienții tratați anterior (PTA) a fost de 40 UI/kg (interval de la 13 la 78 UI/kg), la intervale de 3 până la 4 zile.

În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale mai scurte pentru administrarea dozelor sau doze mai mari.

Copii și adolescenți

Există documentație limitată pentru tratamentul la nevoie și chirurgical la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani tratați cu BeneFIX.

Doza medie ($\pm$ deviația standard) pentru profilaxie a fost 63,7 ($\pm$ 19,1) UI/kg administrată la intervale de 3 până la 7 zile. La pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale mai scurte pentru administrarea dozelor sau doze mai mari. Utilizarea de FIX pentru profilaxia de rutină la 22 pacienți evaluabili a fost 4607 ($\pm$ 1849) UI/kg pe an și 378 ($\pm$ 152) UI/kg pe lună.

Trebuie efectuată o monitorizare atentă a activității factorului IX plasmatic, în funcție de indicația clinică, precum și o calculare a parametrilor farmacocinetici cum sunt indicele de recuperare și timpul de înjumătățire plasmatică, pentru a putea face o ajustare corespunzătoare a dozelor.

Pacienți vârstnici

Studiile clinice efectuate cu BeneFIX nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de 65 ani și peste, pentru a determina dacă aceștia răspund la tratament în mod diferit față de subiecții mai tineri. Similar oricărui pacient care urmează tratament cu BeneFIX, alegerea dozei la pacientul vârstnic trebuie să se facă în mod individualizat.

Mod de administrare

BeneFIX se administrează în perfuzie intravenoasă, după reconstituirea pulberii liofilizate pentru soluție injectabilă cu soluție sterilă de clorură de sodiu 0,234% (vezi pct. 6.6).

BeneFIX trebuie administrat cu o viteză mică de perfuzie. În cele mai multe cazuri s-a utilizat o viteză de perfuzie de până la 4 ml pe minut. Viteza de administrare trebuie determinată în funcție de gradul de confort al pacientului.

Dacă apare orice reacție de hipersensibilitate suspectată care se consideră că este legată de administrarea BeneFIX, viteza cu care este administrată perfuzia trebuie scăzută sau perfuzia trebuie întreruptă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Aglutinarea eritrocitelor în tub/seringă

S-au raportat cazuri de aglutinare a eritrocitelor în tubul/seringa de administrare a BeneFIX. Nu s-au raportat reacții adverse asociate acestui fenomen. Pentru a reduce la minim posibilitatea aglutinării, este important să se limiteze cantitatea de sânge care intră în tub. Sângele nu trebuie să pătrundă în seringă. Dacă se observă aglutinarea eritrocitară în tub/seringă, trebuie eliminate toate aceste materiale (tub, seringă și soluția de BeneFIX), iar administrarea trebuie reluată cu un nou set.

Perfuzie continuă

Administrarea în perfuzie continuă nu a fost aprobată și nu este recomandată (vezi și pct. 4.4 și 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente cunoscute de reacții alergice la proteine de hamster.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pacienții pot lipsi una dintre etichetele adezive de pe flacon pentru a documenta numărul lotului în jurnalul lor sau pentru raportarea oricăror reacții adverse.

Hipersensibilitate

Este posibilă apariția reacțiilor de hipersensibilitate de tip alergic la administrarea BeneFIX.

Medicamentul conține urme de proteine de hamster. La utilizarea medicamentelor care conțin factor IX, inclusiv BeneFIX, au apărut reacții de tip anafilactic/anafilactoid care pot pune viața în pericol. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați asupra semnelor precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, incluzând respirația dificilă, dispneea, tumefierile, urticaria, urticaria generalizată, pruritul, senzația de constricție toracică, bronhospasm, laringospasm, wheezing, hipotensiunea arterială, vedere încețoșată și anafilaxia.

În unele cazuri, aceste reacții au evoluat către anafilaxie severă. În cazul apariției șocului, trebuie aplicate standardele medicale aflate în vigoare în ceea ce privește tratamentul șocului. În cazul reacțiilor alergice severe, trebuie luate în considerare opțiuni alternative de tratament hemostatic.

Inhibitori

Apariția inhibitorilor este un eveniment mai puțin frecvent la pacienții tratați anterior (PTA) cu medicamente care conțin factor IX. Deoarece unul dintre PTA tratați cu BeneFIX a dezvoltat un inhibitor cu grad mic de reactivitate însă relevant din punct de vedere clinic, iar experiența în ceea ce privește antigenicitatea factorului IX recombinant este încă limitată, pacienții tratați cu BeneFIX trebuie atent monitorizați pentru a depista apariția inhibitorilor de factor IX care sunt titrați în unități Bethesda, prin utilizarea testelor biologice corespunzătoare.

Literatura de specialitate a consemnat cazuri de corelare a apariției inhibitorului de factor IX cu apariția de reacții alergice. De aceea, pacienții care prezintă reacții alergice trebuie evaluați pentru a se depista apariția unui inhibitor de factor IX. Trebuie avut în vedere faptul că pacienții care prezintă inhibitori ai factorului IX pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor anafilactice la administrările ulterioare de factor IX. Informațiile preliminare sugerează existența unei posibile legături între prezența de mutații majore prin deleție cromozomială a genei factorului IX și riscul crescut de formare a inhibitorilor sau de apariție a reacțiilor acute de hipersensibilizare. Pacienții cunoscuți ca având mutații majore prin deleție cromozomială a genei factorului IX trebuie supravegheați atent pentru a se putea observa semnele și simptomele reacțiilor acute de hipersensibilizare, în special pe durata fazelor inițiale de expunere la medicament.

Datorită riscului de reacții alergice la administrarea de concentrate de factor IX, primele administrări ale acestor medicamente trebuie efectuate în conformitate cu aprecierile clinice ale medicului curant și în unități medicale care pot asigura îngrijirea medicală adecvată a reacțiilor alergice.

Tromboza

Cu toate că BeneFIX conține numai factor IX, este recunoscut faptul că există un risc de tromboză și coagulare intravasculară diseminată (CID). Întrucât utilizarea concentratelor complexe de factor IX a fost asociată, în experiența clinică, cu apariția complicațiilor de tip tromboembolic, utilizarea medicamentelor care conțin factor IX poate implica un pericol potențial la pacienții care prezintă semne de fibrinoliză și la cei cu coagulare intravasculară diseminată (CID). Din cauza riscului potențial de complicații de tip tromboembolic, atunci când se administrează acest medicament la pacienții cu boală hepatică, la cei aflați în perioada post-operatorie, la nou-născuți sau la pacienții care prezintă risc de fenomene trombotice sau de CID, trebuie inițiată o supraveghere clinică a semnelor precoce de tromboză și de coagulopatie consumptivă, cu ajutorul testelor biologice adecvate. În

fiecare din aceste situații, beneficiul tratamentului cu BeneFIX trebuie evaluat comparativ cu riscul de apariție a acestor complicații.

Siguranța și eficacitatea administrării BeneFIX în perfuzie continuă nu au fost stabilite (vezi și pct. 4.2 și 4.8). După punerea pe piață a medicamentului s-au raportat evenimente trombotice, incluzând sindromul de venă cavă superioară (VCS) care poate pune viața în pericol la nou-născuții în stare critică, cărora li s-a administrat perfuzie continuă cu BeneFIX printr-un cateter venos central (vezi și pct. 4.8).

Evenimentele cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, tratamentul de substituție cu FIX poate crește riscul cardiovascular.

Sindromul nefrotic

S-a raportat apariția sindromului nefrotic ca urmare a încercării de inducere a toleranței imune la pacienții cu hemofilie B care prezentau inhibitori ai factorului IX și antecedente de reacții alergice. Siguranța și eficacitatea utilizării BeneFIX pentru inducerea toleranței imune nu au fost stabilite.

Grupe speciale de pacienți

Studiile clinice efectuate cu BeneFIX nu au furnizat date suficiente în ceea ce privește tratamentul pacienților netratați anterior (PNA).

Conținutul de sodiu

După reconstituire, BeneFIX conține 0,2 mmol sodiu (4,6 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”. În funcție de greutatea pacientului și dozele de BeneFIX, pacienților li se pot administra mai multe flacoane. Trebuie să se țină cont de acest aspect dacă pacientul urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au raportat interacțiuni ale produselor pe bază de factor IX de coagulare uman (rADN) cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii asupra funcției de reproducere la animale cu factorul IX. Dată fiind frecvența mică de apariție a hemofiliei B la femei, nu există experiență în ceea ce privește utilizarea factorului IX în timpul sarcinii și a alăptării. De aceea, factorul IX nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării decât dacă acest lucru este indicat în mod precis.

Nu s-a stabilit efectul BeneFIX asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

BeneFIX nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

S-au observat reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și usturime la locul perfuziei, frisoane, hiperemie facială, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing) care pot, în unele cazuri, să progreseze până la anafilaxie severă (inclusiv șoc). În unele cazuri, aceste reacții au progresat până la anafilaxie severă și au apărut în strânsă asocieră temporală cu apariția inhibitorilor de factor IX (vezi și pct. 4.4). S-a raportat apariția sindromului

nefrotic ca urmare a încercării de inducere a toleranței imune la pacienții cu hemofilie B care prezentau inhibitori ai factorului IX și antecedente de reacții alergice.

S-au observat cazuri foarte rare de apariție a anticorpilor la proteinele de hamster, cu reacții de hipersensibilitate asociate.

Pacienții cu hemofilie B pot dezvolta anticorpi de neutralizare (inhibitori) ai factorului IX. Dacă apar asemenea inhibitori, aceasta se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient. În asemenea cazuri, este recomandat să se apeleze la un centru specializat de tratare a cazurilor de hemofilie.

Există un risc potențial de episoade tromboembolice în urma administrării de medicamente care conțin factor IX, vezi pct. 4.4.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul prezentat mai jos este conform cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (în funcție de aparat, sistem sau organ și de termenul preferat). Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Tabelul listează reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați anterior și cele identificate din utilizarea după punerea pe piață. Frecvențele se bazează pe toate evenimentele adverse emergente la tratament de orice etiologie, din studii clinice grupate efectuate la 224 subiecți.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări			Celulită la nivelul locului de perfuzie ^a	
Tulburări hematologice și limfatice			Inhibarea factorului IX ^b	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate ^c		Reacție anafilactică*
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ^d	Amețeli; disgeuzie	Somnolență; tremor	
Tulburări oculare			Afectarea vederii ^e	
Tulburări cardiace			Tahicardie ^f	
Tulburări vasculare		Flebită; hiperemie facială ^g	Hipotensiune arterială ^h	Sindrom de venă cavă superioară ^{i,*} ; tromboză venoasă profundă [*] ; tromboză [*] ; tromboflebită [*]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse ^j			
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături; greață		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie ^k ; urticarie		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări renale și ale căilor urinare			Infarct renal ^l	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Disconfort toracic ^o ; reacție la nivelul locului de injectare ⁿ ; durere la nivelul locului de injectare ^m		Răspuns terapeutic inadecvat*
Investigații diagnostice				Recuperare inadecvată a factorului IX ^p *
* RA identificată după punerea pe piață ^a inclusiv celulită ^b formare de inhibitori tranzitorie, în titru mic ^c inclusiv hipersensibilitate la medicament, angioedem, bronhospasm, wheezing, dispnee și laringospasm ^d inclusiv migrene, cefalee sinusală ^e inclusiv scotom scintilant și vedere încețoșată ^f inclusiv frecvență cardiacă crescută, tahicardie sinusală ^g inclusiv bufeuri, senzație de căldură, încălzirea pielii ^h inclusiv tensiune arterială scăzută ⁱ sindrom de venă cavă superioară (VCS) la nou-născuții cu boală critică, în timpul administrării unei perfuzii continue cu BeneFIX printr-un cateter venos central ^j inclusiv tuse productivă ^k inclusiv erupție cutanată maculară, erupție cutanată papuloasă, erupție cutanată maculopapuloasă ^l apărut la un pacient cu status pozitiv al anticorpilor anti-hepatita C, cu 12 zile după administrarea unei doze de BeneFIX pentru un episod hemoragic ^m inclusiv durere la nivelul locului de injectare, disconfort la nivelul locului de injectare ⁿ inclusiv prurit la nivelul locului de injectare, eritem la nivelul locului de injectare ^o inclusiv durere toracică și constricție toracică ^p Acesta este un termen preluat literal. Nu s-a regăsit niciun termen preferat MedDRA 17.1.				

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții alergice/de hipersensibilizare

Dacă apare orice reacție de hipersensibilitate suspectată care se consideră că este legată de administrarea BeneFIX, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Apariția inhibitorului

Un inhibitor cu grad mic de reactivitate însă relevant din punct de vedere clinic a fost detectat la 1 din cei 65 pacienți tratați cu BeneFIX (incluzând un număr de 9 pacienți care au participat numai la studiul privind intervențiile chirurgicale) care au primit anterior medicamente derivate din plasmă. Acest pacient a putut continua tratamentul cu BeneFIX fără să înregistreze creșteri ale nivelului de inhibitor față de nivelurile anterioare sau episoade de anafilaxie (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Reacțiile alergice pot apărea mai frecvent la copii decât la adulți.

Există date insuficiente pentru a furniza informații privind frecvența inhibitorului la PNA (vezi, de asemenea, pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat simptome de supradozaj la administrarea medicamentelor care conțin factor de coagulare IX recombinant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihemoragice, factor IX de coagulare a sângelui; codul ATC: B02BD04

Mecanism de acțiune

BeneFIX conține factor de coagulare IX recombinant (nonacog alfa). Factorul de coagulare IX recombinant este o glicoproteină monocatenară cu o masă moleculară aproximativă de 55000 Daltoni și face parte din familia serin-proteazelor care acționează ca factori de coagulare dependenți de vitamina K. Factorul de coagulare IX recombinant este o proteină terapeutică obținută prin tehnologia ADN-ului recombinant, cu caracteristici structurale și funcționale comparabile cu factorul IX endogen. Factorul IX este activat de către complexul factor VII de coagulare/factor tisular în cadrul căii extrinseci de activare a coagulării, precum și de către factorul XIa în cadrul căii intrinseci de activare a coagulării. Factorul IX activat în asociere cu factorul VIII activat, activează factorul X. Aceasta duce în cele din urmă, la conversia protrombinei în trombină. Trombina determină apoi conversia fibrinogenului în fibrină, făcând posibilă formarea unui cheag de sânge. Activitatea factorului IX este absentă sau puternic redusă la pacienții cu hemofilie B, putând fi necesar un tratament de substituție.

Efecte farmacodinamice

Hemofilia B este o tulburare ereditară a coagulării sanguine, cu transmitere legată de cromozomii sexuali, caracterizată prin valori scăzute de factor IX și hemoragii profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, care apar fie în mod spontan, fie ca urmare a unui traumatism accidental, fie prin intervenție chirurgicală. În urma tratamentului de substituție, concentrațiile plasmatice ale factorului IX cresc, determinând o corectare temporară a deficitului de factor IX precum și a tendinței de sângerare.

Copii și adolescenți

Analiza eficacității în studiul 3090A1-301-WW s-a bazat pe 22 subiecți evaluabili, copii și adolescenți, cu tratament profilactic, incluzând 4 pacienți cu tratament la nevoie care au trecut în scurt timp la tratamentul profilactic. Doi pacienți au fost supuși procedurilor chirurgicale (circumcizie și inserția unui cateter). Analiza siguranței la 25 pacienți evaluabili a reflectat un profil de siguranță conform așteptărilor. Singurul eveniment advers grav, documentat, legat de BeneFIX a fost raportat de la singurul PNA inclus, la care a apărut hipersensibilitatea și apariția inhibitorului.

În cadrul a două studii deschise s-a constatat că BeneFIX a fost administrat în siguranță în doze de 100 UI/kg o dată pe săptămână. Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică al medicamentului (vezi pct. 5.2) și datele farmacocinetice limitate disponibile în cadrul studiilor pentru regimul de administrare o dată pe săptămână nu permit, în general, recomandarea acestui regim în tratamentul profilactic de lungă durată la pacienții cu forme severe de hemofilie B.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Într-un studiu farmacocinetic încrucișat, randomizat s-a demonstrat că BeneFIX reconstituit cu soluție de clorură de sodiu 0,234% este echivalent din punct de vedere farmacocinetic cu forma de BeneFIX comercializată anterior (reconstituit cu apă sterilă) în cazul a 24 de pacienți tratați anterior (cu vârsta ≥ 12 ani) cu o doză de 75 UI/kg. În plus, parametrii farmacocinetici au fost urmăriți la 23 dintre acești pacienți după administrarea repetată de BeneFIX timp de șase luni și s-a constatat că nu au existat modificări comparativ cu cei obținuți la evaluarea inițială. Rezumatul datelor farmacocinetice este prezentat în Tabelul 1.

Tabelul 1. Estimări privind parametrii farmacocinetici pentru BeneFIX (75 UI/kg) la nivelul de referință și în luna a șasea la pacienții cu hemofilie B tratați anterior		
Parametru	Nivelul de referință n = 24 Media $\pm$ DS	Luna 6 n = 23 Media $\pm$ DS
$C_{\max}$ (UI/dl)	54,5 $\pm$ 15,0	57,3 $\pm$ 13,2
ASC_{∞} (UI·h/dl)	940 $\pm$ 237	923 $\pm$ 205
$t_{1/2}$ (h)	22,4 $\pm$ 5,3	23,8 $\pm$ 6,5
CL (ml/h/kg)	8,47 $\pm$ 2,12	8,54 $\pm$ 2,04
Indice de recuperare (UI/dl per UI/kg)	0,73 $\pm$ 0,20	0,76 $\pm$ 0,18
Abrevieri: ASC_{∞} = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la momentul zero la infinit; $C_{\max}$ = concentrația plasmatică maximă; $t_{1/2}$ = timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare; CL = clearance; DS = deviația standard.		

S-a dezvoltat un model farmacocinetic populațional utilizând datele colectate de la 73 pacienți cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 60 de ani. Parametrii estimați utilizând modelul final bicompartimental este prezentat în Tabelul 2. Sugarii și copiii au avut clearance-ul mai mare, volumul de distribuție mai mare, timpul de înjumătățire plasmatică mai scurt și indicele de recuperare mai scăzut față de adolescenți și adulți. Faza terminală nu a fost acoperită în mod neambiguu, din cauza lipsei datelor mai târziu de 24 de ore la subiecții copii și adolescenți cu vârsta < 6 ani.

Tabelul 2. Media $\pm$ DS a parametrilor farmacocinetici pe baza estimărilor individuale Bayes din analiza populațională cu privire la farmacocinetică					
Vârsta în grupa de pacienți (ani)	Sugari < 2	Copii 2 până la < 6	Copii 6 până la < 12	Adolescenți 12 până la < 18	Adulți 18 până la 60
Numărul subiecților	7	16	1	19	30
Clearance (ml/h/kg)	13,1 $\pm$ 2,1	13,1 $\pm$ 2,9	15,5	9,2 $\pm$ 2,3	8,0 $\pm$ 0,6
Vss (ml/kg)	252 $\pm$ 35	257 $\pm$ 25	303	234 $\pm$ 49	225 $\pm$ 59
Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (h)	15,6 $\pm$ 1,2	16,7 $\pm$ 1,9	16,3	21,5 $\pm$ 5,0	23,9 $\pm$ 4,5
Indice de recuperare (UI/dl per UI/kg)	0,61 $\pm$ 0,10	0,60 $\pm$ 0,08	0,47	0,69 $\pm$ 0,16	0,74 $\pm$ 0,20

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind genotoxicitatea.

Nu au fost efectuate investigații privind carcinogenitatea, afectarea fertilității și dezvoltarea fetală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Zahăr

Glicină

L-histidină

Polisorbat 80

Solvent

Soluție de clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Trebuie utilizat numai setul de perfuzie furnizat. Este posibil un eșec al tratamentului ca o consecință a adsorbției factorului IX de coagulare uman pe suprafețele interne ale unor părți din echipamentul de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Soluția reconstituită nu conține conservant și trebuie utilizată imediat sau în decurs de cel mult 3 ore de la reconstituire. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 3 ore la temperaturi de până la 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI pulbere în flacon de 10 ml (sticlă tip I) prevăzut cu dop (clorobutilic) și capsă detașabilă (aluminu) și 5 ml solvent limpede, incolor, în seringă preumplută (sticlă tip I), prevăzută cu piston (bromobutilic), cu capac de siguranță (bromobutilic) și un dispozitiv de reconstituire cu adaptor steril pentru flacon, un set steril de perfuzie, două tamponi cu alcool, un plasture și un tampon din tifon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

BeneFIX se administrează prin perfuzie intravenoasă (i.v.) după reconstituirea pulberii liofilizate cu ajutorul solventului furnizat (soluție de clorură de sodiu 0,234% g/v) în seringă preumplută (vezi și pct. 3 al prospectului pentru instrucțiuni privind reconstituirea).

După reconstituire, BeneFIX conține polisorbat 80, care este cunoscut prin capacitatea sa de a crește rata de extragere a di-(2-etilhexil)ftalat (DEHF) din clorura de polivinil (PVC). Acest lucru trebuie avut în vedere în cursul preparării și administrării BeneFIX. Este important ca recomandările date la punctul 4.2 să fie urmate cu strictețe.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Deoarece utilizarea BeneFIX prin administrarea în perfuzie continuă nu a fost evaluată, BeneFIX nu trebuie amestecat cu soluții perfuzabile sau administrat prin picurare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/047/004
EU/1/97/047/005
EU/1/97/047/006
EU/1/97/047/009
EU/1/97/047/007
EU/1/97/047/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 august 1997
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover MA 01810
SUA

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BeneFIX 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

BeneFIX 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

BeneFIX 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

BeneFIX 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

BeneFIX 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

BeneFIX 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Nonacog alfa (factor de coagulare IX recombinant).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 flacon: nonacog alfa 250 UI (aproximativ 50 UI/ml după reconstituire).

1 flacon: nonacog alfa 500 UI (aproximativ 100 UI/ml după reconstituire).

1 flacon: nonacog alfa 1000 UI (aproximativ 200 UI/ml după reconstituire).

1 flacon: nonacog alfa 1500 UI (aproximativ 300 UI/ml după reconstituire).

1 flacon: nonacog alfa 2000 UI (aproximativ 400 UI/ml după reconstituire).

1 flacon: nonacog alfa 3000 UI (aproximativ 600 UI/ml după reconstituire).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr, glicină, L-histidină, clorură de sodiu, polisorbat 80.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu nonacog alfa 250 UI

1 flacon cu nonacog alfa 500 UI

1 flacon cu nonacog alfa 1000 UI

1 flacon cu nonacog alfa 1500 UI

1 flacon cu nonacog alfa 2000 UI

1 flacon cu nonacog alfa 3000 UI

1 seringă preumplută cu solvent 5 ml

1 dispozitiv de reconstituire cu adaptor steril pentru flacon
1 set steril de perfuzie
2 tampoane cu alcool
1 platură
1 tampon din tifon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, numai pentru o singură administrare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se utiliza numai seringă preumplută cu solvent pentru reconstituire, disponibilă în cutie.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza imediat sau în decurs de 3 ore de la reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/047/004
EU/1/97/047/005
EU/1/97/047/006
EU/1/97/047/009
EU/1/97/047/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

BeneFIX 250

BeneFIX 500

BeneFIX 1000

BeneFIX 1500

BeneFIX 2000

BeneFIX 3000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

BeneFIX 250 UI pulbere pentru soluție injectabilă

BeneFIX 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă

BeneFIX 1000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

BeneFIX 1500 UI pulbere pentru soluție injectabilă

BeneFIX 2000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

BeneFIX 3000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

Nonacog alfa (factor de coagulare IX recombinant)
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Injectabil, pentru o singură administrare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

Vezi eticheta frontală (Lot, Exp.)

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 UI

500 UI

1000 UI

1500 UI

2000 UI

3000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela.

A se utiliza numai seringa preumplută pentru reconstituire, disponibilă în cutie.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII CU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru BeneFIX

Pentru administrare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se utiliza întregul conținut.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

Pfizer Europe MA EEIG

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Conține 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,234%

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

BeneFIX 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
BeneFIX 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
BeneFIX 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
BeneFIX 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
BeneFIX 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
BeneFIX 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
nonacog alfa (factor de coagulare IX recombinant)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este BeneFIX și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați BeneFIX
3. Cum să luați BeneFIX
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează BeneFIX
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BeneFIX și pentru ce se utilizează

BeneFIX este un medicament injectabil care conține factor IX de coagulare, produs prin tehnologie de recombinare ADN. Substanța activă din BeneFIX este nonacog alfa. Persoanele născute cu hemofilie B (boala Christmas) nu au suficient factor IX pentru a controla sângerările. BeneFIX acționează prin înlocuirea factorului IX la pacienții cu hemofilie B, pentru ca sângele acestora să se coaguleze.

BeneFIX este utilizat pentru tratamentul și prevenirea sângerărilor la pacienții cu hemofilie tip B (deficit congenital de factor IX) la toate grupele de vârstă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați BeneFIX

Nu luați BeneFIX

- dacă sunteți alergic la nonacog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la proteine de hamster.

Atenționări și precauții

- Înainte să luați BeneFIX, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă hemoragia nu se oprește conform așteptărilor.
- Reacțiile alergice sunt posibile. Medicamentul poate conține urme de proteine de hamster (vezi Nu luați BeneFIX). La utilizarea medicamentelor care conțin factor IX, inclusiv BeneFIX, au apărut reacții de tip anafilactic (reacții alergice severe) care pot pune viața în pericol. Semnele precoce ale reacțiilor alergice includ respirație dificilă, scurtarea respirației, umflături, urticarie, mâncărimi, urticarie generalizată, senzație de apăsare în piept, respirație șuierătoare, scăderea tensiunii arteriale, vedere încețoșată și anafilaxie (reacție alergică severă care poate determina dificultăți de înghițire și/sau respirație, înroșirea sau umflarea feței și/sau mâinilor).
- Dacă apare o reacție de tip alergic sau anafilactic, **întrerupeți imediat perfuzia și contactați un medic sau solicitați imediat asistență medicală de urgență**. În cazul reacțiilor alergice severe trebuie avut în vedere un alt tratament.
- Apariția anticorpilor de neutralizare a activității (inhibitori) este un eveniment mai puțin frecvent întâlnit la pacienții cărora li s-a administrat anterior medicamente ce conțin factor IX. Cu toate acestea, similar tuturor medicamentelor ce conțin factor IX, trebuie să fiți atent monitorizat pe durata tratamentului cu BeneFIX pentru a depista apariția inhibitorilor de factor IX.
- Literatura de specialitate a consemnat cazuri de corelare a apariției inhibitorului de factor IX cu apariția de reacții alergice. Prin urmare, dacă aveți reacții de tip alergic cum sunt cele descrise mai sus, trebuie să fiți evaluat pentru detectarea prezenței unui inhibitor. Trebuie avut în vedere faptul că pacienții care prezintă un inhibitor al factorului IX pot prezenta un risc crescut de reacție anafilactică în timpul unui tratament viitor cu BeneFIX.
- Producerea de factor IX în organism este controlată de gena factorului IX. Pacienții care prezintă mutații specifice a genei factorului IX cum este deleția cromozomială majoră pot fi mai susceptibili de a dezvolta un inhibitor al factorului IX și/sau de a prezenta reacții alergice. De aceea, în cazul în care se cunoaște că aveți o astfel de mutație, medicul dumneavoastră vă poate monitoriza mai atent pentru a observa semnele unei reacții alergice, în special atunci când utilizați BeneFIX pentru prima dată.
- Datorită riscului de reacții alergice pe care îl implică administrarea de factor IX, primele dumneavoastră administrări de BeneFIX trebuie să se facă, sub supraveghere medicală, în unități medicale care pot acorda îngrijirea medicală adecvată pentru reacțiile alergice.
- Chiar și în absența unui inhibitor al factorului IX, pot fi necesare doze de BeneFIX mai mari decât cele necesare pentru alte medicamente ce conțin factorul IX derivat din plasmă, pe care este posibil să le fi luat anterior. De aceea, este necesară o monitorizare atentă a activității plasmatice a factorului IX (care măsoară capacitatea sângelui de a forma cheaguri), pentru a ajusta dozele în mod adecvat. În cazul în care sângerarea nu este controlată cu doza recomandată, contactați-vă medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți o boală de ficat sau de inimă sau dacă vi s-a efectuat recent o intervenție chirurgicală, există un risc crescut pentru complicații prin formarea cheagurilor de sânge (coagulare).
- S-a raportat apariția unei tulburări a rinichiului (sindrom nefrotic) ca urmare a dozelor mari de factor IX derivat din plasmă la pacienții cu hemofilie B care prezentau inhibitori ai factorului IX și antecedente de reacții alergice.

- Studiile clinice efectuate cu BeneFIX nu au furnizat date suficiente privind tratamentul pacienților netratați anterior (pacienți cărora nu li s-a administrat niciodată anterior o perfuzie cu factor IX).
- Se recomandă ca de fiecare dată când utilizați BeneFIX să notați numele medicamentului și numărul de lot. Puteți utiliza etichetele adezive de pe flacon pentru a consemna numărul de lot în jurnalul dumneavoastră sau pentru a raporta orice reacții adverse.

BeneFIX împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați BeneFIX numai la recomandarea specifică a medicului dumneavoastră. În cazul în care se administrează la femei gravide, nu se cunoaște dacă BeneFIX poate dăuna fătului. În cazul în care alăptați sau rămâneți gravidă este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să întrerupeți tratamentul cu BeneFIX.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

BeneFIX nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

BeneFIX conține sodiu

După reconstituire, BeneFIX conține 0,2 mmol sodiu (4,6 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”. Cu toate acestea, în funcție de greutatea dumneavoastră și de doza de BeneFIX, vi se pot administra mai multe flacoane. Trebuie să se țină cont de acest aspect dacă urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

3. Cum să luați BeneFIX

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va decide doza de BeneFIX pe care o veți utiliza. Această doză, precum și durata tratamentului vor depinde de necesitățile dumneavoastră privind tratamentul de substituție cu factor IX și de cât de repede consumă factorul IX organismul dumneavoastră, care va fi verificat periodic. Este posibil să observați o modificare a dozei pe care o primiți, la trecerea de la un medicament care conține factor IX derivat din plasmă la BeneFIX.

Este posibil ca pe parcursul tratamentului medicul dumneavoastră să decidă modificarea dozei de BeneFIX pe care o utilizați.

Reconstituire și mod de administrare

Procedurile de mai jos sunt prezentate ca referințe pentru reconstituirea și administrarea BeneFIX. Pacienții trebuie să urmeze procedurile specifice de puncție venoasă indicate de medic.

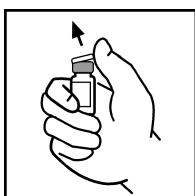
BeneFIX se administrează prin perfuzie intravenoasă (i.v.), după reconstituirea pulberii cu solventul furnizat (soluție de clorură de sodiu (sare)), în seringă preumplută.

Spălați-vă întotdeauna pe mâini înainte de a efectua procedurile de mai jos. În timpul procedurii de reconstituire trebuie folosită o tehnică aseptică (aceasta însemnând asigurarea curăteniei și lipsa microorganismelor contaminante).

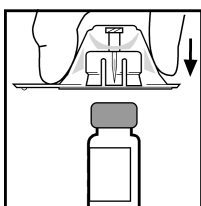
Reconstituire:

BeneFIX se administrează prin perfuzie intravenoasă (i.v.), după reconstituire cu solvent steril pentru preparate injectabile.

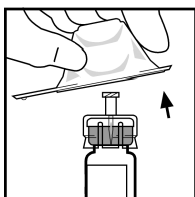
1. Lăsați flaconul cu BeneFIX liofilizat (congelat-deshidratat) și seringă preumplută să atingă temperatura camerei.
2. Înlăturați capsă din plastic a flaconului cu BeneFIX, pentru a expune porțiunea centrală a dopului de cauciuc.



3. Ștergeți partea superioară a flaconului cu unul dintre tampoanele cu alcool furnizate sau utilizați o altă soluție antiseptică și așteptați să se usuce. După ștergere, nu atingeți dopul de cauciuc cu mâna și evitați ca acesta să vină în contact cu orice suprafață.
4. Îndepărtați capacul din ambalajul transparent de plastic al adaptorului pentru flacon. Nu scoateți adaptorul din ambalaj.
5. Așezați flaconul pe o suprafață plană. Menținând adaptorul în ambalaj, poziționați adaptorul flaconului deasupra flaconului. Apăsăți cu putere asupra ambalajului până când adaptorul se fixează la partea superioară a flaconului, vârful adaptorului penetrând dopul flaconului.

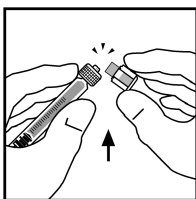


6. Scoateți ambalajul adaptorului și aruncați-l.

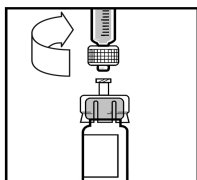


7. Conectați pistonul la seringă cu solvent, apăsând și rotind cu putere.

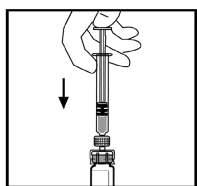
8. Îndepărtați capacul de siguranță din plastic al seringii cu solvent, prin ruperea perforatorului capacului. Aceasta se obține înclinând capacul în sus și în jos până când perforatorul se rupe. Nu atingeți partea internă a capacului sau vârful seringii. Poate fi necesar să repuneți capacul la loc (dacă nu se administrează imediat soluția reconstituită de BeneFIX), de aceea poziționați-l deocamdată la partea superioară.



9. Așezați flaconul pe o suprafață plană. Conectați seringă cu solvent la adaptorul flaconului, introducând vârful seringii în deschiderea adaptorului în timp ce apăsați cu putere și rotiți seringă în sensul acelor de ceasornic, până când se blochează.



10. Apăsați încet pistonul seringii pentru a injecta întreaga cantitate de solvent în flaconul de BeneFIX



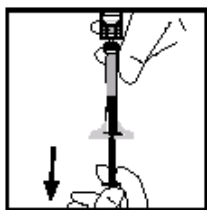
11. Fără să îndepărtați seringă din adaptor, rotiți ușor flaconul până când pulberea este dizolvată.



12. Soluția finală trebuie inspectată vizual înaintea administrării, în vederea depistării eventualelor particule fine. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Notă: Dacă utilizați mai mult de un flacon de BeneFIX pentru perfuzie, fiecare flacon trebuie reconstituit conform instrucțiunilor anterioare. Seringa cu solvent trebuie aruncată, lăsând adaptorul de flacon pe loc și o altă seringă mare luer lock (un dispozitiv care conectează seringă cu flaconul) se poate utiliza pentru a extrage conținutul reconstituit al fiecărui flacon în parte.

13. Asigurându-vă că pistonul seringii încă este împins până la capăt, rotiți flaconul. Extrageți în seringă, încet, toată soluția.



14. Detașați seringă din adaptorul pentru flacon, trăgând și rotind ușor seringă în sens invers acelor de ceasornic. Aruncați flaconul cu adaptorul atașat.

Notă: Dacă soluția nu este utilizată imediat, capacul seringii trebuie repus la loc, cu atenție. Nu atingeți vârful seringii sau interiorul capacului.

BeneFIX trebuie administrat imediat sau în decurs de 3 ore după reconstituire. Soluția reconstituită poate fi păstrată la temperatura camerei înainte de administrare.

Administrare (Injectie intravenoasă):

Administrarea BeneFIX trebuie să se facă utilizând seringă preumplută cu solvent, furnizată, sau o seringă luer lock sterilă, din plastic, de unică folosință. În plus, extragerea soluției din flacon se face cu ajutorul unui adaptor de flacon.

BeneFIX trebuie administrat intravenos, timp de câteva minute. Este posibil ca medicul dumneavoastră să modifice viteza de perfuzie recomandată, pentru confortul dumneavoastră.

S-au raportat cazuri de aglomerare (aglutinare) a celulelor roșii de sânge în tubul/seringa de administrare a BeneFIX. Nu s-au raportat reacții adverse asociate acestui fenomen. Pentru a reduce la minim posibilitatea aglutinării, este important să se limiteze cantitatea de sânge care intră în tub. Sângele nu trebuie să pătrundă în seringă. Dacă observați o aglomerare a celulelor roșii de sânge în tub/seringă, aruncați toate aceste materiale (tub, seringă și soluția de BeneFIX) și reluați administrarea utilizând un nou set.

Deoarece utilizarea BeneFIX prin administrarea în perfuzie continuă (prin picurare) nu a fost evaluată, BeneFIX nu trebuie amestecat cu soluții perfuzabile sau administrat prin picurare.

Vă rugăm să înlăturați orice cantitate de soluție neutilizată, flacoanele goale, precum și acele și seringile folosite, într-un vas special pentru obiecte ascuțite, întrucât ele pot duce la rănirea altor persoane în caz de manipulare necorespunzătoare.

Dacă luați mai mult BeneFIX decât trebuie

Vă rugăm să contactați imediat medicul dumneavoastră în cazul în care vi s-a injectat o cantitate de BeneFIX mai mare decât cea recomandată de medic.

Dacă încetați să luați BeneFIX

Nu încetați să luați BeneFIX fără să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice/de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate de tip alergic sunt posibile la administrarea BeneFIX. Aceste reacții pot include umflarea feței și a gâtului, senzație de arsură și de usturime la locul perfuziei, frisoane, înroșirea feței, mâncărimi, durere de cap, urticarie, tensiune arterială mică, letargie, greață, agitație, creșterea frecvenței bătăilor inimii, senzație de strângere în piept, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare. În unele cazuri, aceste reacții au evoluat către anafilaxie severă. Reacțiile alergice pot apărea împreună cu apariția inhibitorului de factor IX (vezi și „Atenționări și precauții”).

Aceste reacții pot pune viața în pericol. Dacă apar reacțiile de tip alergic/anafilactic, **întrerupeți imediat perfuzia și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală de urgență**. Tratatamentul necesar depinde de natura și severitatea reacțiilor adverse (vezi și „Atenționări și precauții”).

Apariția inhibitorului

Pacienții cu hemofilie B pot dezvolta anticorpi de neutralizare (inhibitori) ai factorului IX. Dacă apar asemenea inhibitori, un semn poate fi creșterea cantității de BeneFIX care este necesară de obicei pentru tratarea sângerării, și sau continuarea sângerării după tratament. În asemenea cazuri, este recomandat să se contacteze un centru specializat de hemofilie. Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze pentru apariția inhibitorului (vezi „Atenționări și precauții”).

S-a raportat apariția unei tulburări a rinichiului ca urmare a inducerii, cu ajutorul unor doze mari de factor IX derivat din plasmă, a toleranței imune la pacienții cu hemofilie B care prezentau inhibitori ai factorului IX și antecedente de reacții alergice (vezi și „Atenționări și precauții”).

Evenimente trombotice

BeneFIX poate crește riscul apariției trombozei (cheaguri de sânge anormale) în corp, dacă aveți factori de risc pentru apariția cheagurilor de sânge, incluzând un cateter venos cu poziționare îndelungată. S-au raportat evenimente de coagulare severă a sângelui, incluzând cheaguri de sânge care pot pune viața în pericol la nou-născuții bolnavi în stare critică, cărora li s-a administrat perfuzie continuă cu BeneFIX printr-un cateter venos central. De asemenea, s-au raportat cazuri de tromboflebită periferică (durere și înroșirea venelor) și tromboză venoasă profundă (cheaguri de sânge în extremități); în majoritatea acestor cazuri, BeneFIX a fost administrat în perfuzie continuă, care nu este un mod de administrare aprobat.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- dureri de cap
- tuse
- febră

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții alergice/de hipersensibilitate
- amețeli, modificarea simțului gustativ
- flebită (durere și înroșire a venelor), înroșirea feței
- vărsături, greață
- erupții trecătoare pe piele, urticarie

- disconfort la nivelul pieptului (inclusiv durere la nivelul pieptului)
- reacție la locul perfuziei (inclusiv mâncărimi și înroșire la locul perfuziei), durere și disconfort la nivelul locului de perfuzie

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- dezvoltarea de anticorpi de neutralizare (inhibitori)
- celulită (durere și înroșirea pielii) la nivelul locului de perfuzie
- somnolență, tremurături
- afectarea vederii (inclusiv vedere încetșată, apariția de pete/lumini)
- creșterea frecvenței bătăilor inimii, tensiune arterială mică
- infarct renal (întreruperea circulației sângelui către rinichi)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- reacție anafilactică
- evenimente trombotice (cheaguri de sânge anormale)
- lipsa răspunsului la tratament (eșecul opririi sau prevenirii episoadelor de sângerare)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează BeneFIX

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

BeneFIX trebuie păstrat la temperaturi sub 30°C și trebuie utilizat înainte de data de expirare înscrisă pe etichetă.

A nu se congela, pentru a preveni deteriorarea seringii preumplute.

Utilizați soluția reconstituită imediat sau în decurs de cel mult 3 ore de la reconstituire.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau incoloră.

Utilizați numai seringă preumplută pentru reconstituire, furnizată în cutie. Pentru administrare pot fi utilizate alte seringi sterile de unică folosință.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BeneFIX

- Substanța activă este nonacog alfa (factor de coagulare IX recombinant). Fiecare flacon de BeneFIX conține nonacog alfa 250, 500, 1000, 1500, 2000 sau 3000 UI.
- Celelalte componente sunt zahăr, glicină, L-histidină, polisorbat 80. De asemenea, este furnizat un solvent (soluție de clorură de sodiu 0,234%) pentru reconstituire.
- După reconstituire cu solventul furnizat (soluție de clorură de sodiu 0,234%), fiecare flacon conține 50, 100, 200, 300, 400 sau 600 UI/ml (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Concentrația de BeneFIX pe ml de soluție preparată

Cantitatea de BeneFIX pe flacon	Cantitatea de BeneFIX pe 1 ml de soluție injectabilă preparată
250 UI	50 UI
500 UI	100 UI
1000 UI	200 UI
1500 UI	300 UI
2000 UI	400 UI
3000 UI	600 UI

Cum arată BeneFIX și conținutul ambalajului

BeneFIX este furnizat sub formă de pulbere pentru soluție injectabilă într-un flacon de sticlă și un solvent furnizat în seringă preumplută.

Conținutul ambalajului:

- un flacon de BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 sau 3000 UI pulbere
- o seringă preumplută prevăzută cu piston, conținând solvent pentru reconstituire, 5 ml soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 0,234%
- un dispozitiv de reconstituire cu adaptor steril pentru flacon
- un set steril de perfuzie
- două tampoane cu alcool
- un plasure
- un tampon din tifon

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas

Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti

filiaal

Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 67 85 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s

področja farmacevtske dejavnosti,

Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,

organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS
BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle
Latvijā
Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli
rare și tratamente.