

1. IME ZDRAVILA

BeneFIX 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 1.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 1.500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 2.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 3.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

BeneFIX 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 250 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 50 i.e. nonakoga alfa.

BeneFIX 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 500 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 100 i.e. nonakoga alfa.

BeneFIX 1.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 1.000 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 200 i.e. nonakoga alfa.

BeneFIX 1.500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 1.500 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 300 i.e. nonakoga alfa.

BeneFIX 2.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 2.000 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 400 i.e. nonakoga alfa.

BeneFIX 3.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 3.000 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 600 i.e. nonakoga alfa.

Aktivnost (i.e.) določamo z enofaznim koagulacijskim testom po Evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila BeneFIX je najmanj 200 i.e./mg beljakovin.

Zdravilo BeneFIX vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor IX (INN = nonakog alfa). Nonakog alfa je prečiščena beljakovina, ki ima 415 aminokislin v eni sami verigi. Ima primarno aminokislinsko sekvenco, ki je primerljiva z alelna obliko Ala148 iz plazme pridobljenega faktorja IX, in nekatere posttranslacijske modifikacije rekombinantne molekule se razlikujejo od tistih v molekuli, pridobljeni iz plazme. Rekombinantni koagulacijski faktor IX je glikoprotein, ki ga izločajo sesalske celice, pridobljene z genetskim inženiringom iz linije ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

BeneFIX 250 i.e., 500 i.e., 1.000 i.e., 1.500 i.e., 2.000 i.e., 3.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Bel/skoraj bel prašek in bister in brezbarven vehikel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX).

Zdravilo BeneFIX se lahko uporablja pri vseh starostnih skupinah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba izvajati pod nadzorom zdravnika, ki je izkušen v zdravljenju hemofilije.

Spremljanje zdravljenja

Med zdravljenjem je priporočljivo ustrezno določanje ravni faktorja IX, kar naj služi kot smernica za odmerjanje in pogostost ponovnih infuzij. Posamezni bolniki se lahko različno odzivajo na faktor IX, kar se kaže v različnih razpolovnih časih in porastih koncentracije faktorja IX. Pri bolnikih s premajhno ali prekomerno telesno maso bo morda treba prilagoditi odmerek, odvisen od telesne mase. Posebno v primeru večjih kirurških posegov je nujno treba natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja s pomočjo analize koagulacije (plazemska aktivnost faktorja IX).

Kadar aktivnost faktorja IX v bolnikovih krvnih vzorcih določamo z enofaznim koagulacijskim testom na podlagi *in vitro* tromboplastinskega časa (aPTČ - aktivirani parcialni tromboplastinski čas), lahko na rezultate aktivnosti faktorja IX pomembno vplivata vrsta reagenta za aPTČ in referenčni standard, ki ga uporabljamo pri testiranju. To je še posebej pomembno ob zamenjavi laboratorija in/ali reagentov za testiranje.

Odmerjanje

Odmerek in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja IX, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Število uporabljenih enot faktorja IX se izraža v mednarodnih enotah (i.e.), ki so prilagojene trenutnim standardom SZO za pripravke faktorja IX. Aktivnost faktorja IX v plazmi se izraža bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor IX v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja IX ustreza tej količini faktorja IX v enem ml normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi

Potrebni odmerek zdravila BeneFIX lahko izračunamo na podlagi ugotovitve, da ena enota aktivnosti faktorja IX na kilogram telesne mase pričakovano zviša raven faktorja IX v krvi za povprečno 0,8 i.e./dl (razpon od 0,4 do 1,4 i.e./dl) pri bolnikih ≥ 12 let (dodatne informacije so v poglavju 5.2).

Potreben odmerek se določi po naslednji formuli:

Število potrebnih i.e. faktorja IX	=	telesna masa (v kg)	X	želeno zvišanje faktorja IX (%) ali (i.e./dl)	X	recipročna vrednost ugotovljenega porasta koncentracije
------------------------------------	---	---------------------	---	---	---	---

Primer: za porast koncentracije za 0,8 i.e./dl je formula sledeča:

Število potrebnih i.e. faktorja IX	=	telesna masa (v kg)	X	želeno zvišanje faktorja IX (%) ali (i.e./dl)	X	1,3 i.e./kg
------------------------------------	---	---------------------	---	---	---	-------------

Količino in pogostost uporabe zdravila je treba prilagoditi glede na klinično učinkovitost v posameznem primeru.

V primeru naslednjih hemoragičnih dogodkov aktivnost faktorja IX ne sme pasti pod dano raven plazemske aktivnosti (v % normalne vrednosti ali v i.e./dl) v ustreznem obdobju. Naslednja preglednica nas lahko vodi pri odmerjanju v primerih krvavitev in operacije:

Stopnja krvavitve/Vrsta operativnega posega	Potrebna raven faktorja IX (%) ali (i.e./dl)	Pogostost odmerkov (ure)/Trajanje zdravljenja (dnevi)
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico ali v ustno votlino	20-40	Ponovite vsakih 24 ur. Vsaj 1 dan, dokler sodeč po bolečini krvavitev ne izzveni ali je dosežena ozdravitev.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30-60	Ponovite infuzijo vsakih 24 ur 3-4 dni ali dlje, dokler ne izzvenita bolečina in akutna nezmožnost.
Življenjsko ogrožajoče krvavitve	60-100	Ponovite infuzijo vsakih 8 do 24 ur, dokler nevarnost ne mine.
Operacije		
Manjše: vključno z ekstrakcijo zoba	30-60	Vsakih 24 ur, vsaj 1 dan, dokler se rana ne zaceli.
Večje	80-100 (pre- in postoperativno)	Ponovite infuzijo vsakih 8-24 ur, dokler se rana ustrezno ne zaceli, nato zdravljenje nadaljujte še vsaj 7 dodatnih dni, da aktivnost faktorja IX vzdržujete na 30 % do 60 % (i.e./dl).

Profilaksa

Zdravilo BeneFIX se lahko uporablja za dolgoročno profilakso krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B. V klinični študiji za rutinsko sekundarno profilakso je bil povprečni odmerek pri predhodno zdravljenih bolnikih (PTP – previously treated patients) 40 i.e./kg (razpon 13 do 78 i.e./kg) v presledkih 3 do 4 dni.

V nekaterih primerih, predvsem pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni krajši presledki med odmerjanjem ali večji odmerki.

Pediatrična populacija

Na voljo so omejeni podatki o zdravljenju po potrebi ali v primeru operacije pri pediatričnih bolnikih, ki so mlajši od 6 let in so bili zdravljeni z zdravilom BeneFIX.

Povprečni odmerek (\pm standardna deviacija) za profilakso je 63,7 (\pm 19,1) i.e./kg v presledkih od 3 do 7 dni. Pri mlajših bolnikih bodo morda potrebni krajši presledki med odmerki ali večji odmerki.

Poraba faktorja IX za rutinsko profilakso pri 22 ovrednotenih bolnikih je bila 4.607 (\pm 1.849) i.e./kg na leto in 378 (\pm 152) i.e./kg na mesec.

Skrbno je treba spremljati plazemsko aktivnost faktorja IX, kot je to klinično indicirano, pa tudi izračunavati farmakokinetične parametre, na primer porast koncentracije faktorja IX in razpolovni čas, da lahko odmerek ustrezno prilagodimo.

Starejši bolniki

V kliničnih študijah z zdravilom BeneFIX ni sodelovalo dovolj oseb, starih 65 let ali več, da bi določili, ali se odzivajo drugače kot mlajše osebe. Kot pri vseh bolnikih, ki prejemajo zdravilo BeneFIX, mora biti odmerjanje prilagojeno posamezniku.

Način uporabe

Zdravilo BeneFIX se daje z intravensko infuzijo po rekonstituciji liofiliziranega praška za raztopino za injiciranje s sterilno 0,234 % raztopino natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo BeneFIX je treba infundirati z majhno hitrostjo. V večini primerov so uporabljali hitrost infuzije do 4 ml na minuto. Hitrost dajanja zdravila je treba prilagoditi bolnikovemu počutju.

Če se pojavi kakršnakoli domnevna preobčutljivostna reakcija, ki bi lahko bila povezana z uporabo zdravila BeneFIX, moramo zmanjšati hitrost infuzije ali infuzijo prekiniti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Aglutinacija rdečih krvničk v infuzijskem sistemu/brizgi

Obstajajo poročila o aglutinaciji rdečih krvničk v infuzijskem sistemu/brizgi ob dajanju zdravila BeneFIX. V povezavi s tem pojavom niso poročali o neželenih učinkih. Pomembno je, da omejite količino krvi, ki vstopi v infuzijski sistem, s čimer zmanjšate možnost aglutinacije. Kri ne sme vstopiti v brizgo. Če opazite aglutinacijo rdečih krvničk v infuzijskem sistemu/brizgi, zavrzite ves material (infuzijski sistem, brizgo in raztopino zdravila BeneFIX) in aplikacijo nadaljujte z novim zavitkom.

Kontinuirana infuzija

Dajanje s kontinuirano infuzijo ni odobreno in ni priporočljivo (glejte tudi poglavji 4.4 in 6.6).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znana alergijska reakcija na beljakovine hrčka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Bolniki lahko eno od nalepk na viali nalepijo v svoj dnevnik, da dokumentirajo številko serije ali za poročanje o kakršnihkoli neželenih učinkih.

Preobčutljivost

Pri zdravilu BeneFIX so možne preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje sledove beljakovin hrčka. Pri zdravilih s faktorjem IX, vključno z zdravilom BeneFIX, so se pojavile

anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, ki so lahko bile življenjsko ogrožajoče. Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, naj nemudoma prekinajo uporabo zdravila in se posvetujejo z zdravnikom. Bolnike je treba poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, kot so oteženo dihanje, kratka sapa, otekanje, izpuščaji, generalizirana urtikarija, srbenje, tiščanje v prsnem košu, bronhospazem, laringospazem, sopenje, hipotenzija, zamegljen vid in anafilaksija.

V nekaterih primerih so te reakcije napredovale do hude anafilaksije. V primeru šoka se ravnajte po trenutno veljavnih medicinskih standardih za zdravljenje šoka. V primeru hudih alergijskih reakcij je treba razmisliti o drugih hemostatičnih ukrepih.

Inhibitorji

Pojav inhibitorjev pri predhodno zdravljenih bolnikih (PTP) z zdravili, ki vsebujejo faktor IX, je redek. Ker se je med kliničnimi študijami pri enem PTP, zdravljenim z zdravilom BeneFIX, razvil klinično pomemben inhibitor, ki je zmanjševal odziv, in je izkušenj z antigenostjo rekombinantnega faktorja IX zaenkrat še malo, je treba bolnike, zdravljene z zdravilom BeneFIX, skrbno spremljati glede morebitnega razvoja inhibitorjev faktorja IX, ki jih je treba titrirati v enotah Bethesda z ustreznim biološkim testiranjem.

Obstajajo literaturna poročila, ki kažejo korelacijo med pojavom inhibitorja faktorja IX in alergijskimi reakcijami, zato moramo bolnike, ki doživijo alergijsko reakcijo, testirati na prisotnost inhibitorja. Opozoriti je treba, da utegnejo biti bolniki z inhibitorji faktorja IX ob poznejšem ponovnem stiku s faktorjem IX v večji nevarnosti anafilaksije. Preliminarni podatki kažejo na možnost obstoja povezave med prisotnostjo pomembnejših delecijjskih mutacij na bolnikovem genu za faktor IX in zvečanim tveganjem za nastanek inhibitorjev in akutnih preobčutljivostnih reakcij. Bolnike z znanimi pomembnejšimi delecijjskimi mutacijami na genu za faktor IX moramo skrbno opazovati glede znakov in simptomov akutnih preobčutljivostnih reakcij, še posebej v zgodnjih fazah začetne izpostavljenosti zdravilu.

Zaradi tveganja alergijskih reakcij pri koncentratih faktorja IX je treba opraviti začetne aplikacije faktorja IX, če lečeči zdravnik tako presodi, pod medicinskim nadzorom, kjer je možno nuditi ustrezno medicinsko oskrbo v primeru alergijskih reakcij.

Tromboza

Čeprav zdravilo BeneFIX vsebuje samo faktor IX, se moramo zavedati tveganja tromboze in diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC). Ker je bila uporaba koncentratov kompleksa faktorja IX zgodovinsko povezana z razvojem trombemboličnih komplikacij, je lahko uporaba zdravil, ki vsebujejo faktor IX, potencialno nevarna pri bolnikih z znaki fibrinolize in bolnikih z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC). Zaradi možnosti trombotičnih zapletov je potreben klinični nadzor glede zgodnjih znakov trombotične in porabnostne koagulopatije z ustreznim biološkim testiranjem, ko dajemo to zdravilo bolnikom z boleznimi jeter, bolnikom po operaciji, novorojenčkom ali bolnikom, pri katerih obstaja nevarnost trombotičnih pojavov ali DIC. Pri teh stanjih je treba pretehtati korist zdravljenja z zdravilom BeneFIX v primerjavi s tveganjem za omenjene zaplete.

Varnost in učinkovitost dajanja zdravila BeneFIX s kontinuirano infuzijo nista bili dokazani (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.8). Obstajajo poročila iz obdobja trženja zdravila o trombotičnih dogodkih, vključno z življenjsko ogrožajočim sindromom zgornje vene kave (SVC) pri kritično bolnih novorojenčkih med prejetjem kontinuirane infuzije zdravila BeneFIX skozi centralni venski kateter (glejte tudi poglavje 4.8).

Srčno-žilni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi dejavniki srčno-žilnega tveganja lahko nadomestno zdravljenje z zdravilom s faktorjem IX poveča srčno-žilno tveganje.

Nefrotski sindrom

Pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX in anamnezo alergijske reakcije so poročali o nefrotskem sindromu po poskusu indukcije imunske tolerance. Varnost in učinkovitost uporabe zdravila BeneFIX za indukcijo imunske tolerance nista bili dokazani.

Posebne populacije

V kliničnih študijah še ni dovolj podatkov o zdravljenju bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni (PUP - previously untreated patients) z zdravilom BeneFIX.

Vsebnost natrija

Po rekonstituciji zdravilo BeneFIX vsebuje 0,2 mmol (4,6 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Glede na telesno maso bolnika in odmerjanje zdravila BeneFIX lahko bolniki prejmejo več vial. To je treba upoštevati, če je bolnik na dieti z majhnim vnosom soli.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravil s humanim koagulacijskim faktorjem IX (rDNA) z drugimi zdravili niso poročali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije o vplivu faktorja IX na razmnoževanje pri živalih niso bile izvedene. Ker se hemofilija B pri ženskah pojavlja redko, izkušenj z uporabo faktorja IX med nosečnostjo in dojenjem ni na voljo. Zato naj se faktor IX uporablja med nosečnostjo in dojenjem le, če je to nujno potrebno.

Vpliv zdravila BeneFIX na plodnost ni bil dokazan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo BeneFIX nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Opazili so preobčutljivostne ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu infuzije, mrzlico, zardevanje, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, mravljinčenje, bruhanje, sopenje), ki se lahko v nekaterih primerih razvijejo v hudo anafilaksijo (vključno s šokom). V nekaterih primerih so se te reakcije razvile v hudo anafilaksijo in so se pojavile v tesni časovni povezavi z razvojem inhibitorjev faktorja IX (glejte tudi poglavje 4.4). Pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX in anamnezo alergijske reakcije so poročali o nefrotskem sindromu po poskusu indukcije imunske tolerance.

Razvoj protiteles proti beljakovinom hrčka s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami so opazili zelo redko.

Pri bolnikih s hemofilijo B se lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorji) proti faktorju IX. Če se taki inhibitorji pojavijo, se lahko stanje pokaže kot nezadosten klinični odziv. V teh primerih je priporočljivo, da se obrnete na specializiran center za hemofilijo.

Po uporabi zdravil s faktorjem IX obstaja tveganje za pojav trombemboličnih epizod (glejte poglavje 4.4).

Preglednica neželenih učinkov

Spodnja preglednica temelji na organskih sistemih po MedDRA (SOC – System Organ Class in ravni prednostnih izrazov). Pogostnost je ocenjena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V preglednici so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih predhodno zdravljenih bolnikov in ki so jih odkrili v obdobju trženja. Pogostnost temelji na neželenih učinkih iz vseh vzrokov, ki so se pojavili med zdravljenjem v združenih kliničnih preskušanjih z 224 preskušanci.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			celulitis na mestu infundiranja ^a	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			inhibicija faktorja IX ^b	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost ^c		anafilaktična reakcija*
Bolezni živčevja	glavobol ^d	omotica, disgevizija	somnolenca, tremor	
Očesne bolezni			poslabšanje vida ^e	
Srčne bolezni			tahikardija ^f	
Žilne bolezni		flebitis, zardevanje ^g	hipotenzija ^h	sindrom zgornje vene kave ⁱ *, globoka venska tromboza*, tromboza*, tromboflebitis*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj ^j			
Bolezni prebavil		bruhanje, navzea		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj ^k , urtikarija		
Bolezni sečil			infarkt ledvice ^l	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	nelagodje v prsnem košu ^o , reakcija na mestu infundiranja ⁿ , bolečina na mestu infundiranja ^m		nezadosten odziv na zdravljenje*
Preiskave				nezadosten porast faktorja IX ^p .*

* neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja

^a vključno s celulitisom

^b tvorba nizkih titrov prehodnih inhibitorjev

^c vključno s preobčutljivostjo na zdravilo, angioedemom, bronhospazmom, sopenjem, dispnejo in laringospazmom

^d vključno z migreno, sinusnim glavobolom

^e vključno s teihopsijo in zamegljenim vidom

^f vključno s povečanim srčnim utripom, sinusno tahikardijo

^g vključno z vročinskimi oblivi, občutkom vročine, toplo kožo

^h vključno z znižanjem krvnega tlaka

ⁱ sindrom zgornje vene kave pri kritično bolnih novorojenčkih med prejetjem kontinuirane infuzije zdravila BeneFIX skozi centralni venski kateter

^j vključno s produktivnim kašljem

^k vključno z makuloznim izpuščajem, papuloznim izpuščajem, makulopapuloznim izpuščajem
^l pojavil se je pri bolniku, pozitivnem na protitelesa proti hepatitisu C, 12 dni po odmerku zdravila BeneFIX zaradi epizode krvavitve.
^m vključno z bolečino na mestu injiciranja, neprijetnim občutkom na mestu infundiranja
ⁿ vključno s pruritusom na mestu infundiranja, eritemom na mestu infundiranja
^o vključno z bolečino v prsnem košu in tiščanjem v prsnem košu
^p to je dobesedni izraz. V MedDRA 17.1 ni prednostnega izraza (PT – Preferred Term).

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivostne/alergijske reakcije

Če se pojavi kakršnakoli domnevna preobčutljivostna reakcija, ki bi lahko bila povezana z uporabo zdravila BeneFIX, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Razvoj inhibitorja

Klinično pomemben inhibitor, ki je zmanjšal odziv na zdravljenje, so odkrili pri 1 od 65 bolnikov (vključno z 9 bolniki, ki so sodelovali le v kirurški študiji), zdravljenih z zdravilom BeneFIX, ki so predhodno prejeli zdravila, pridobljena iz plazme. Ta bolnik je lahko nadaljeval zdravljenje z zdravilom BeneFIX brez anamnestičnega porasta inhibitorja ali anafilaksije (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pri otrocih se lahko alergijske reakcije pojavijo pogosteje kot pri odraslih.

Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko posredovali informacije o incidenci pojavljanja inhibitorjev pri PUP (glejte tudi poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravilih z rekombinantnim koagulacijskim faktorjem IX niso poročali o nobenih simptomih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, krvni koagulacijski faktor IX; oznaka ATC: B02BD04

Mehanizem delovanja

Zdravilo BeneFIX vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor IX (nonakog alfa). Rekombinantni koagulacijski faktor IX je glikoprotein z eno samo verigo s približno molekulsko maso 55.000 daltonov, ki je član skupine serinskih proteaz, od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev. Rekombinantni koagulacijski faktor IX je rekombinantno beljakovinsko zdravilo na podlagi DNA,

katerega strukturne in funkcijske značilnosti so primerljive z endogenim faktorjem IX. Faktor IX se aktivira s kompleksom faktorja VII/tktivnega faktorja v ekstrinzični poti in s faktorjem XIa v intrinzični koagulacijski poti. Aktivirani faktor IX v kombinaciji z aktiviranim faktorjem VIII aktivira faktor X, ki povzroči pretvorbo protrombina v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in nastane strdek. Pri bolnikih s hemofilijo B aktivnosti faktorja IX ni ali je močno zmanjšana, tako da utegne biti potrebno nadomestno zdravljenje.

Farmakodinamični učinki

Hemofilija B je spolno vezana dedna bolezen motnje koagulacije krvi zaradi zmanjšane ravni faktorja IX in povzroča obilne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano, bodisi zaradi nezgodne ali kirurške travme. Z nadomestnim zdravljenjem se zviša plazemska raven faktorja IX, kar omogoči začasno korekcijo pomanjkanja faktorja in korekcijo nagnjenosti h krvavitvi.

Pediatrična populacija

Analiza učinkovitosti v študiji 3090A1-301-WW je temeljila na 22 ovrednotenih pediatričnih osebah, ki so se zdravile profilaktično, vključno s 4 bolniki, ki so se zdravili po potrebi in so kmalu prešli na profilaktično zdravljenje. Pri dveh bolnikih so izvedli kirurški poseg (cirkumcizija in vstavev katetra s portom). Analiza varnosti 25 ovrednotenih bolnikov je dala varnostni profil, ki ustreza pričakovanjem. O edinemu zabeleženemu resnemu neželenemu učinku v povezavi z zdravilom BeneFIX so poročali pri edinemu vključenemu PUP, ki se mu je pojavila preobčutljivost in razvoj inhibitorja.

V dveh odprtih študijah so ugotovili, da je mogoče zdravilo BeneFIX varno uporabljati v odmerku 100 i.e./kg enkrat na teden. Vendar zaradi razpolovnega časa zdravila (glejte poglavje 5.2) in omejenih podatkov iz farmakokinetičnih študij za režim enkrat na teden na splošno tega režima ni mogoče priporočiti za dolgotrajno profilakso pri bolnikih s hudo hemofilijo B.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V randomizirani, navzkrižni farmakokinetični študiji so pri 24 predhodno zdravljenih bolnikih (≥ 12 let) pokazali, da je zdravilo BeneFIX v odmerku 75 i.e./kg, rekonstituirano v vehiklu 0,234 % natrijevega klorida, farmakokinetično ekvivalentno predhodno trženemu zdravilu BeneFIX (rekonstituiranemu z vodo za injekcije). Poleg tega so pri 23 od teh bolnikov šest mesecev spremljali farmakokinetične parametre po večkratnem odmerjanju zdravila BeneFIX in ugotovili, da so v primerjavi s parametri, pridobljenimi pri prvotni oceni, nespremenjeni. Povzetek farmakokinetičnih podatkov je predstavljen v preglednici 1.

Preglednica 1. Ocene farmakokinetičnih parametrov za zdravilo BeneFIX (75 i.e./kg) v izhodišču in v 6. mesecu pri predhodno zdravljenih bolnikih s hemofilijo B		
Parameter	Izhodišče n = 24 povprečje \pm SD	6. mesec n = 23 povprečje \pm SD
C_{max} (i.e./dl)	54,5 \pm 15,0	57,3 \pm 13,2
AUC_{∞} (i.e.·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
Porast koncentracije faktorja IX (i.e./dl na i.e./kg)	0,73 \pm 0,20	0,76 \pm 0,18
Kratice: AUC_{∞} = površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa, od časa nič do neskončnosti; C_{max} = največja plazemska koncentracija; $t_{1/2}$ = razpolovni čas izločanja v plazmi; CL = očistek; SD = standardna deviacija.		

S podatki, ki so jih zbrali pri 73 bolnikih, starih od 7 mesecev do 60 let, so razvili populacijski farmakokinetični model. Parametri, ki so jih ocenili s pomočjo končnega 2-prostornega modela, so prikazani v preglednici 2. Dojenčki in otroci imajo večji očistek, večji volumen porazdelitve, krajši razpolovni čas in manjši porast koncentracije faktorja IX v primerjavi z mladostniki in odraslimi. Končna faza ni nedvoumno raziskana zaradi pomanjkanja podatkov po 24 urah pri pediatričnih osebah, starih < 6 let.

Preglednica 2. Povprečni ± SD farmakokinetični parametri na osnovi posameznih Bayesovih ocen iz populacijske farmakokinetične analize					
Starostna skupina (leta)	Dojenčki < 2	Otroci 2 do < 6	Otroci 6 do < 12	Mladostniki 12 do < 18	Odrasli 18 do 60
Število oseb	7	16	1	19	30
Očistek (ml/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
V _{ss} (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Razpolovni čas izločanja (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Porast koncentracije faktorja IX (i.e./dl na i.e./kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije kancerogenosti in vpliva na plodnost in na razvoj ploda niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek
saharoza
glicin
L-histidin
polisorbat 80

Vehikel
raztopina natrijevega klorida

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Uporabljati se sme le priloženi infuzijski sistem. Zaradi adsorpcije humanega koagulacijskega faktorja IX na notranjo površino nekaterih vrst infuzijske opreme lahko pride do neuspeha zdravljenja.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rekonstituirano zdravilo ne vsebuje konzervansa in ga je treba uporabiti takoj, najpozneje pa 3 ure po rekonstituciji. Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 3 ure pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

BeneFIX 250 i.e., 500 i.e., 1.000 i.e., 1.500 i.e., 2.000 i.e., 3.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

BeneFIX 250 i.e., 500 i.e., 1.000 i.e., 1.500 i.e., 2.000 i.e., 3.000 i.e. praška v 10-mililitrski viali (steklo tipa I) z zamaškom (iz klorobutila) in zaporko (iz aluminija) in 5 ml bistrega in brezbarvnega vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I), zamašeni z batom (iz bromobutila), s koničastim pokrovčkom (iz bromobutila) in sterilnim rekonstitucijskim nastavkom za vialo, sterilni infuzijski sistem, dva alkoholna zložena, obliž in blazinica iz gaze.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo BeneFIX se daje z intravensko infuzijo po rekonstituciji liofiliziranega praška za injiciranje s priloženim vehiklom (0,234-odstotno (m/v) raztopino natrijevega klorida) v napolnjeni brizgi (za navodila za rekonstitucijo glejte tudi poglavje 3 navodila za uporabo).

Kadar je rekonstituirano, zdravilo BeneFIX vsebuje polisorbit-80, za katerega je znano, da poveča hitrost izločanja di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilklorida (PVC). To je treba upoštevati pri pripravi in dajanju zdravila BeneFIX. Pomembno je, da dosledno upoštevate navodila v poglavju 4.2.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Ker uporabe zdravila BeneFIX s kontinuirano infuzijo niso ovrednotili, zdravila BeneFIX ne smete mešati z raztopinami za infundiranje ali dajati v kapalni infuziji.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. avgust 1997
Datum zadnjega podaljšanja: 20. julij 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. september 2020

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.