

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

BeneFIX 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera nominalnie 1500 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX).
Po rekonstytucji w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 300 j.m.

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

BeneFIX 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera nominalnie 3000 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX).
Po rekonstytucji w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 600 j.m.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

BeneFIX 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały/prawie biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

BeneFIX może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Monitorowanie leczenia

Zaleca się stosowanie odpowiednich metod badania poziomu czynnika IX w czasie leczenia, w celu dostosowania wielkości dawki i częstotliwości powtarzania infuzji. Zmienna, indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie czynnikiem IX może wyrażać się w różnicach okresu półtrwania i odzysku. U pacjentów z niedowagą lub nadwagą może być konieczne dostosowanie dawki zależnej od masy ciała. Szczególnie w przypadku rozległych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań parametrów krzepnięcia (ocena aktywności czynnika IX w osoczu).

W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia *in vitro* opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w celu określenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjentów na wyniki aktywności czynnika IX w osoczu mogą istotnie wpływać zarówno rodzaj odczynnika APTT użytego w teście, jak i przyjęte dla tego testu standardowe wartości referencyjne. Jest to szczególnie ważne w przypadku zmiany laboratorium i (lub) odczynników stosowanych w teście.

Dawkowanie

Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.

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

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza.

Leczenie na żądanie

Obliczanie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi, po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała, wynosi u pacjentów ≥ 12 lat średnio 0,8 j.m./dl (zakres — od 0,4 do 1,4 j.m./dl) — więcej informacji w punkcie 5.2.

Wymaganą dawkę ustala się na podstawie następującego wzoru:

Liczba wymaganych j.m. czynnika IX	=	masa ciała (w kg)	X	wymagany wzrost aktywności czynnika IX (%) lub (j.m./dl)	X	odwrotność obserwowanej wartości odzysku
--	---	-------------------	---	--	---	--

Przykład: Dla wartości odzysku wynoszącej 0,8 j.m./dl wzór wygląda następująco:

Liczba wymaganych j.m. czynnika IX	=	masa ciała (w kg)	X	wymagany wzrost aktywności czynnika IX (%) lub (j.m./dl)	X	1,3 j.m./kg
--	---	-------------------	---	--	---	-------------

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną.

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

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

Profilaktyka

BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych (ang. previously treated patients, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres - od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni.

W pewnych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia.

Średnia dawka (\pm odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosiła 63,7 (\pm 19,1) j.m./kg mc, podawana w odstępach 3-7 dni. U młodszych pacjentów może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek. Podczas rutynowej profilaktyki zużycie czynnika IX u 22 pacjentów kwalifikujących się do oceny wynosiło 4607 (\pm 1849) j.m./kg mc na rok i 378 (\pm 152) j.m./kg mc na miesiąc.

Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w celu właściwego dostosowania dawek konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres półtrwania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu BeneFIX nie uwzględniły wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, aby stwierdzić, czy reagują oni inaczej od młodszych pacjentów. Podobnie jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, u pacjentów w podeszłym wieku należy indywidualizować dobór stosowanej dawki.

Sposób podawania

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

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

W przypadku podejrzenia wystąpienia jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości, która może być związana z podawaniem produktu BeneFIX, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Aglutynacja krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach

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

Wlew ciągły

Podawanie produktu leczniczego we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 6.6).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Rozpoznana reakcja alergiczna na białka pochodzące od chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci mogą przykleić jedną z odrywanych etykiet znajdujących się na fiolce w celu udokumentowania numeru serii w swoim dzienniku lub w celu zgłoszenia działań niepożądanych.

Nadwrażliwość

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego związanych ze stosowaniem produktu BeneFIX. Opisany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości należy zalecić pacjentowi natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i kontakt z lekarzem. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, uogólnionej pokrzywce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kuczku krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostrym widzeniu i reakcji anafilaktycznej.

Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia.

Inhibitory

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

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

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

Zakrzepica

Wprawdzie produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrylizacji oraz u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowych, podczas stosowania opisywanego produktu u pacjentów z chorobami

wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych, u noworodków lub u pacjentów obciążonych ryzykiem powikłań zakrzepowych, bądź rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy oraz koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z tych grup pacjentów należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu BeneFIX w stosunku do ryzyka związanego z wystąpieniem wspomnianych powikłań.

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie substytucyjne czynnikiem IX może zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowe.

Zespół nerczycowy

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

Szczególne populacje pacjentów

Nie ma wystarczających danych z badań klinicznych odnośnie wcześniej nieleczonych pacjentów (ang. previously untreated patients, PUP), otrzymujących BeneFIX.

Zawartość sodu

Po rekonstytucji produkt BeneFIX zawiera 0,2 mmol sodu (4,6 mg) na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. W zależności od masy ciała pacjenta i dawkowania produktu BeneFIX pacjenci mogą otrzymywać kilka fiolek. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie niskosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano interakcji produktów zawierających ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA) z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Nie określono wpływu produktu BeneFIX na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

BeneFIX nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu podania infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, ospałość, nudności,

niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech), które w pewnych przypadkach mogą przejść w ciężką reakcję anafilaktyczną (w tym wstrząs). W niektórych przypadkach reakcje te przeszły w ciężką reakcję anafilaktyczną i występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również punkt 4.4). Zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX oraz reakcjami alergicznymi w wywiadzie.

Bardzo rzadko obserwowano wytworzenie przeciwciał przeciwko białku pochodzącemu od chomika wraz ze związanymi z ich obecnością reakcjami nadwrażliwości.

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

Istnieje możliwe ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Przedstawiona poniżej tabela jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz preferowane terminy). Częstość występowania oceniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W tabeli wymieniono działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych u wcześniej leczonych pacjentów i zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości występowania są podane na podstawie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia, niezależnie od przyczyny, zaobserwowanych w badaniach klinicznych z udziałem 224 pacjentów.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie tkanki łącznej w miejscu podania infuzji ^a	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			hamowanie czynnika IX ^b	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość ^c		reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy ^d	zawroty głowy; zaburzenia smaku	senność; drżenie	
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia ^e	
Zaburzenia serca			tachykardia ^f	
Zaburzenia naczyniowe		zapalenie żył; uderzenia gorąca ^g	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego ^h	zespół żyły głównej górnej ⁱ *; zakrzepica żył głębokich*; zakrzepica*; zakrzepowe zapalenie żył*

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel ^j			
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty; nudności		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka skórna ^k ; pokrzywka		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zawał nerki ^l	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	dyskomfort w klatce piersiowej ^o ; reakcja w miejscu podania infuzji ⁿ ; ból w miejscu podania infuzji ^m		niewłaściwa odpowiedź na leczenie*
Badania diagnostyczne				niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX ^{p,*}

* działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

^a w tym zapalenie tkanki łącznej

^b tworzenie przejściowo występujących inhibitorów (o niskim mianie)

^c w tym nadwrażliwość na lek, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, duszność i kurcz krtani

^d w tym migrena, zatokowy ból głowy

^e w tym mroczki iskrzące i nieostre widzenie

^f w tym przyspieszone bicie serca, częstoskurcz zatokowy

^g w tym uderzenia gorąca, uczucie gorąca, ocieplenie skóry

^h w tym obniżone ciśnienie tętnicze

ⁱ zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej

^j w tym kaszel z odkrztuszaniem

^k w tym wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka plamisto-grudkowa

^l stwierdzony u pacjenta z przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C po 12 dniach od podania dawki produktu BeneFIX z powodu incydentu krwawienia

^m w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu podania infuzji

ⁿ w tym świąd w miejscu podania infuzji, rumień w miejscu podania infuzji

^o w tym ból w klatce piersiowej i ucisk w klatce piersiowej

^p to jest dosłowny termin; nie uzyskano preferowanego terminu wg MedDRA 17.1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne

W przypadku podejrzenia wystąpienia jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości, która może być związana z podawaniem produktu BeneFIX, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Wytwarzanie inhibitora

U jednego z 65 pacjentów (łącznie z 9 pacjentami uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących produkt BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia produktem BeneFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

U dzieci reakcje alergiczne mogą występować częściej niż u osób dorosłych.

Brak jest wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni (patrz także punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania produktów zawierających rekombinowany czynnik krzepnięcia IX.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia IX, kod ATC: B02BD04.

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Dzieci i młodzież

Analizę skuteczności w badaniu 3090A1-301-WW przeprowadzono na podstawie danych dotyczących 22 pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do oceny poddanych leczeniu profilaktycznemu, w

tym 4 pacjentów poddanych leczeniu na żądanie, którzy szybko przeszli na leczenie profilaktyczne. U dwóch pacjentów wykonano zabiegi chirurgiczne (obrzezanie i wszczepienie cewnika typu port-a-cath). Analiza bezpieczeństwa w przypadku 25 pacjentów kwalifikujących się do oceny odzwierciedlała oczekiwany profil bezpieczeństwa. Jedyne udokumentowane poważne działanie niepożądane związane z produktem BeneFIX zostało zgłoszone przez jednego nieleczzonego uprzednio pacjenta, u którego wystąpiła nadwrażliwość i wytworzenie inhibitora.

W dwóch otwartych badaniach klinicznych stwierdzono, że produkt BeneFIX można bezpiecznie podawać w dawce 100 j.m./kg mc. raz w tygodniu. Jednakże okres półtrwania produktu (patrz punkt 5.2) oraz ograniczone dane z badań farmakokinetycznych dla schematu raz w tygodniu nie pozwalają, aby schemat ten mógł zostać zalecony do ogólnej długoterminowej profilaktyki u pacjentów z ciężką hemofilią B.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Randomizowane skrzyżowane badanie farmakokinetyczne wykazało, że produkt BeneFIX zrekonstruowany w 0,234% roztworze chlorku sodu posiada podobne właściwości farmakokinetyczne do wcześniej wprowadzonego do obrotu produktu BeneFIX (rekonstruowanego w wodzie sterylnej) u 24 wcześniej leczonych pacjentów (w wieku ≥ 12 lat) w dawce 75 j.m./kg mc. Ponadto, parametry farmakokinetyczne były analizowane u 23 spośród tych samych pacjentów przez sześć miesięcy po powtórny podaniu produktu BeneFIX i stwierdzono, że nie uległy zmianie w porównaniu z wartościami uzyskanymi podczas analizy początkowej. Podsumowanie danych farmakokinetycznych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Szacowane wartości parametrów farmakokinetycznych dla produktu BeneFIX (75 j.m./kg mc.) na początku badania i w 6. miesiącu badania u wcześniej leczonych pacjentów z hemofilią B		
Parametr	Początek badania n = 24	Miesiąc 6. n = 23
	Średnia \pm SD	Średnia \pm SD
C_{max} (j.m./dl)	54,5 \pm 15,0	57,3 \pm 13,2
AUC_{∞} (j.m. x godz./dl)	940 \pm 237	923 \pm 205
$t_{1/2}$ (godz.)	22,4 \pm 5,3	23,8 \pm 6,5
CL (ml/godz./kg)	8,47 \pm 2,12	8,54 \pm 2,04
Odzysk (j.m./dl na j.m./kg)	0,73 \pm 0,20	0,76 \pm 0,18
Skróty: AUC_{∞} = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu – od czasu zero do nieskończoności ; C_{max} = stężenie maksymalne; $t_{1/2}$ = okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu; CL = klirens; SD = odchylenie standardowe		

Model farmakokinetyczny populacji został opracowany na podstawie danych zebranych od 73 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 60 lat. Wartości wskaźników oszacowane za pomocą końcowego modelu dwukompartamentowego zostały przedstawione w Tabeli 2. Niemowlęta i dzieci miały większy klirens, większą objętość dystrybucji, krótszy okres półtrwania i niższe wartości odzysku niż młodzież i dorośli. Nie podano jednoznacznych danych fazy końcowej z powodu braku danych powyżej 24 godzin u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia.

Tabela 2. Wartości średnie \pm odchylenie standardowe parametrów farmakokinetycznych na podstawie indywidualnych estymatorów bayesowskich w analizie farmakokinetycznej populacji					
Grupa wiekowa (lata)	Niemowlęta <2 lat	Dzieci od 2 lat do <6 lat	Dzieci od 6 lat do <12 lat	Młodzież od 12 lat do <18 lat	Dorośli od 18 do 60 lat
Liczba pacjentów	7	16	1	19	30
Klirens (ml/godz./kg mc.)	13,1 \pm 2,1	13,1 \pm 2,9	15,5	9,2 \pm 2,3	8,0 \pm 0,6
V_{ss} (ml/kg mc.)	252 \pm 35	257 \pm 25	303	234 \pm 49	225 \pm 59
Okres półtrwania	15,6 \pm 1,2	16,7 \pm 1,9	16,3	21,5 \pm 5,0	23,9 \pm 4,5

w fazie eliminacji (godz.)					
Odzysk (j.m./dl na j.m./kg mc.)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Glicyna

L-Histydyna

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Roztwór chlorku sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Należy stosować wyłącznie dostarczony zestaw do infuzji. Adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów do infuzji może powodować, że leczenie będzie nieskuteczne.

6.3 Okres ważności

2 lata

Sporządzony roztwór nie zawiera środków konserwujących i należy go zużyć natychmiast, nie później niż 3 godziny od rekonstrukcji. Wykazano, iż produkt zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w trakcie użycia przez 3 godziny w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

BeneFIX 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. proszku w fiolce 10 ml (szkło typu 1) z korkiem (chlorobutyl) i kapslem typu flip-off (aluminium) oraz 5 ml przezroczystego, bezbarwnego rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce (szkło typu 1) z tłokiem zakończonym korkiem (bromobutyl), osłona końcówki (bromobutyl), jałowy łącznik do połączenia fiołki z ampułko-strzykawką, jałowy zestaw do infuzji, 2 gaziki nasączone alkoholem, plaster oraz gazik.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (iv.) po rekonstytucji liofilizowanego proszku w dostarczonym rozpuszczalniku (0,234% w/w roztworu chlorku sodu) w ampułko-strzykawce (instrukcje dotyczące rekonstytucji, patrz również punkt 3 ulotki dołączonej do opakowania).

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 sierpnia 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 lipiec 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.09.2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>