

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BeneFIX 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 1500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

BeneFIX 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 250 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter upplösning i medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 50 IE nonacog alfa.

BeneFIX 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter upplösning i medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 100 IE nonacog alfa.

BeneFIX 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 1000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter upplösning i medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 200 IE nonacog alfa.

BeneFIX 1500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 1500 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter upplösning i medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 300 IE nonacog alfa.

BeneFIX 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 2000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter upplösning i medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 400 IE nonacog alfa.

BeneFIX 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 3000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter upplösning i medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 600 IE nonacog alfa.

Styrkan (IE) har bestämts genom att använda den Europeiska farmakopéns en-stegs koagulationstest. Den specifika aktiviteten av BeneFIX överstiger 200 IE/mg protein.

BeneFIX innehåller rekombinant koagulationsfaktor IX, (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa är ett renat protein, som har 415 aminosyror i en enkel kedja. Primära aminosyrasekvensen är jämförbar med den Ala¹⁴⁸ allela formen av plasmaframställd faktor IX. Den post-translationella modifieringen av den rekombinanta molekylen skiljer sig något från den plasmaframställda molekylen. Rekombinant koagulationsfaktor IX är ett glykoprotein som utsöndras från genetiskt modifierade däggdjursceller från en kinesisk hamster-ovariecclinje.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Vitt/ nästan vitt pulver och klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödningar hos patienter med hemofili B (medfödd faktor IX-brist).

BeneFIX kan användas till alla åldersgrupper.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör ske under övervakning av läkare med erfarenhet av hemofilibehandling.

Behandlingsmonitorering

Under behandlingen rekommenderas bestämning av faktor IX-nivåerna som vägledning vid dosering och frekvens av upprepade injektioner. Enskilda patienter kan svara olika på faktor IX-behandling och ha olika halveringstider och olika nivåer av recovery. Dos baserad på kroppsvikt kan kräva justeringar hos underviktiga och överviktiga patienter. Exakt monitorering av substitutionsterapin genom koagulationsanalys (plasmafaktor IX-aktivitet) är absolut nödvändigt vid större kirurgiska ingrepp.

Vid användning av en in vitro tromboplastintidbaserad (aPTT) en-steps koagulationsanalys för bestämning av faktor IX-aktivitet i patienternas blodprover, kan plasmafaktor IX-aktivitetsresultaten vara signifikant påverkade både av aPTT-reagenstypen och referensstandarderna i analysen. Detta är av särskild vikt när man byter laboratorium och/eller de reagens som används i analysen.

Dosering

Dos och substitutionsterapins längd beror på svårighetsgraden av faktor IX-bristen, på lokaliseringen och utbredningen av blödningen samt på patientens kliniska tillstånd.

Antal enheter av administrerat faktor IX uttrycks i internationella enheter (IE) vilka är relaterade till gällande WHO-standard för faktor IX-produkter. Faktor IX-aktiviteten i plasma uttrycks antingen som en procentandel (jämfört med normal human plasma) eller i internationella enheter (jämfört med internationell standard för faktor IX i plasma).

En internationell enhet (IE) faktor IX-aktivitet är ekvivalent med samma mängd faktor IX i 1 ml normal human plasma.

Vid behovsbehandling

Beräkningen av behövlig dos BeneFIX kan baseras på erfarenheten att en IE av faktor IX per kg kroppsvikt förväntas öka nivån av faktor IX i plasma genomsnittligt med 0,8 IE/dl (intervall 0,4 - 1,4 IE/dl) hos patienter ≥ 12 år (ytterligare information i avsnitt 5.2).

Den erforderliga dosen bestäms med hjälp av följande formel:

| | | | | | | |
|--------------------------------------|---|-------------------|---|---|---|--|
| erforderligt antal faktor IX-enheter | = | kroppsvikt (i kg) | x | önskad faktor IX-ökning (%) eller (IE/dl) | x | värde motsvarande uppmätt in vivo-recovery |
|--------------------------------------|---|-------------------|---|---|---|--|

Exempel: Vid en recovery med 0,8 IE/dl är formeln följande:

| | | | | | | |
|--------------------------------------|---|-------------------|---|---|---|-----------|
| erforderligt antal faktor IX-enheter | = | kroppsvikt (i kg) | x | önskad faktor IX-ökning (%) eller (IE/dl) | x | 1,3 IE/kg |
|--------------------------------------|---|-------------------|---|---|---|-----------|

Dos och administreringsfrekvens ska anpassas individuellt för varje patient.

I händelse av följande hemorragiska händelser bör faktor IX-aktiviteten inte sjunka under de plasmaaktivitetsnivåer (i % av normalt eller IE/dl) givna i motsvarande kolumn. Följande doseringstabell kan användas som vägledning vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp:

| Grad av blödning/Typ av kirurgiskt ingrepp | Erforderlig faktor IX-aktivitet (%) eller (IE/dl) | Dosfrekvens (timmar)/Behandlingens längd (dagar) |
|--|---|---|
| Blödning | | |
| Tidig hemartros, muskelblödning eller munblödning | 20-40 | Upprepa var 24:e timme. Minst 1 dag tills smärtan lindrats eller läkning har uppnåtts. |
| Omfattande hemartros, muskelblödningar eller hematom | 30-60 | Upprepa injektionen var 24:e timme i 3-4 dagar eller mera tills smärtlindring eller fri rörlighet har uppnåtts. |
| Livshotande blödningar | 60-100 | Upprepa injektionen var 8-24:e timme tills det kritiska tillståndet är övervunnet. |
| Kirurgi | | |
| Mindre: Inklusive tandutdragning | 30-60 | Var 24:e timme, minst 1 dag, tills läkning uppnåtts. |
| Större | 80-100 (pre-och postoperativt) | Upprepa injektionen var 8-24:e timme tills sårsläkning inträtt, därefter behandling i ytterligare minst 7 dagar för att upprätthålla en faktor IX-aktivitet på 30-60 % (IE/dl). |

Profylax

BeneFIX kan ges som långtidsprofylax mot blödningar hos patienter med allvarlig hemofili B. I en klinisk studie på rutinmässig sekundär profylax var den genomsnittliga dosen till tidigare behandlade patienter 40 IE/kg (intervall 13 till 78 IE/kg) vid intervaller på 3-4 dagar.

I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan det vara nödvändigt med kortare doseringsintervall eller högre doser.

Pediatrik population

Det finns begränsad dokumentation av BeneFIX vid behovsbehandling samt behandling vid kirurgi hos pediatrika patienter under 6 års ålder.

Den genomsnittliga dosen (\pm standardavvikelse) för profylax var 63,7 (\pm 19,1) IE/kg vid intervaller på 3-7 dagar. Hos yngre patienter kan kortare doseringsintervall eller högre dosering vara nödvändigt. Förbrukningen av faktor IX vid rutinmässig profylax hos 22 evaluerbara patienter var 4607 (\pm 1849) IE/kg per år och 378 (\pm 152) IE/kg per månad.

Noggrann monitorering av faktor IX-aktiviteten bör genomföras på kliniska grunder, liksom beräkning av farmakokinetiska parametrar som in vivo-recovery och halveringstid, för att justera dosen vid behov.

Äldre population

Kliniska studier av BeneFIX har inte omfattat tillräckligt många patienter ≥ 65 år för att det skall kunna fastställas om de svarar på ett annat sätt än yngre patienter. Som för alla patienter, som behandlas med BeneFIX, skall dosen för en äldre patient anpassas individuellt.

Administreringsätt

BeneFIX administreras genom intravenös infusion efter upplösning av det frystorkade pulvret till injektionsvätska, lösning i steril 0,234% natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6).

BeneFIX bör administreras med en låg hastighet. I de flesta fall har en injektionshastighet av upp till 4 ml per minut använts. Administreringshastigheten bör anpassas till en nivå behaglig för patienten.

Om en misstänkt överkänslighetsreaktion uppkommer som tros bero på administrering av BeneFIX, skall injektionshastigheten minskas eller injektionen avbrytas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Agglutinerings av röda blodkroppar i slangen/sprutan

Det har förekommit rapporter om agglutinerings av röda blodkroppar i slangen/sprutan under administreringen av BeneFIX. Inga biverkningar har rapporterats till följd av denna observation. För att minska risken för agglutinerings är det viktigt att begränsa mängden blod som kommer in i slangen. Blod bör inte komma in i sprutan. Om agglutinerings av röda blodkroppar i slangen/sprutan observeras, kassera allt berört material (slang, spruta och BeneFIX-lösning) och fortsätt administreringen med en ny förpackning.

Kontinuerlig infusion

Administrering genom kontinuerlig infusion har inte godkänts och rekommenderas ej (se också avsnitt 4.4 och 6.6).

Anvisning om beredning av läkemedlet före användning finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd allergisk reaktion mot hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska reaktioner såsom överkänslighetsreaktioner är möjliga med BeneFIX. Produkten innehåller spår av hamsterprotein. Potentiellt livshotande anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har inträffat med faktor IX-preparat, även BeneFIX. Om symtom på överkänslighet inträffar skall patienterna rådas att avbryta användningen av läkemedlet omgående och kontakta läkare. Patienterna bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner såsom svårighet att andas, andfåddhet, svullnad, nässelutslag, generaliserad urtikaria, klåda, tryck i bröstet, bronkospasm, laryngospasm, väsande andning, hypotension, dimsyn och anafylaxi.

I en del fall har dessa reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi. I händelse av chock skall gällande behandlingsanvisningar för behandling av chock följas. I händelse av allvarliga allergiska reaktioner bör alternativa hemostatiska åtgärder övervägas.

Inhibitorer

Det är mindre vanligt att tidigare behandlade patienter som får faktor IX-produkter utvecklar inhibitorer. Då en tidigare behandlad patient utvecklade en kliniskt relevant "low responding" inhibitor under behandling med BeneFIX i kliniska studier och erfarenheten av antigenicitet med rekombinant faktor IX ännu är begränsad, bör patienter som behandlas med BeneFIX noggrant monitoreras med

avseende på utveckling av faktor IX-inhibitorer. Dessa bör göras genom titrering i Bethesda-enheter med användning av lämpligt biologisk test.

I litteraturen har det rapporterats att ett samband föreligger mellan förekomst av faktor IX-inhibitorer och allergiska reaktioner. Patienter som får allergiska reaktioner bör därför utredas med avseende på förekomst av inhibitorer. Det bör noteras att patienter som har faktor IX-inhibitorer kan löpa högre risk för anafylaxi vid ytterligare behandlingstillfällen med faktor IX. Preliminära data tyder på att det kan finnas ett samband mellan förekomsten av större deletionsmutationer i en patients faktor IX-gen och en ökad risk för bildning av inhibitorer och akuta överkänslighetsreaktioner. Patienter med kända större deletionsmutationer i faktor IX-genen skall observeras noga med avseende på tecken och symtom på akuta överkänslighetsreaktioner, i synnerhet i det inledande skedet då de för första gången exponeras för produkten.

På grund av risken för allergiska reaktioner mot faktor IX-koncentrat bör, enligt behandlande läkares bedömning, de första injektionerna av faktor IX ske under medicinsk övervakning, så att lämplig medicinsk behandling för allergiska reaktioner finns tillgänglig.

Trombos

Även om BeneFIX endast innehåller faktor IX bör risken för trombos och disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) beaktas, då användning av faktor IX komplex koncentrat historiskt har satts i samband med tromboemboliska komplikationer. Användning av faktor IX produkter kan utgöra en potentiell fara för patienter med tecken på fibrinolys och hos patienter med disseminerad intravaskulär koagulation (DIC). På grund av den potentiella risken för trombos, bör försiktighet iaktas vid administrering av denna produkt till patienter med leversjukdom, efter operation, till nyfödda spädbarn eller till patienter med risk för trombos eller DIC. I dessa situationer bör fördelen med BeneFIX-behandling vägas mot risken för dessa komplikationer.

Säkerhet och effekt av administrering av BeneFIX genom kontinuerlig infusion har inte utvärderats (se också avsnitt 4.2 och 4.8). Efter godkännandet för försäljning har rapporter om trombos, inklusive livshotande vena cava superior-syndrom hos svårt sjuka nyfödda som fått BeneFIX genom kontinuerlig infusion via en central venkateter (CVK) förekommit (se också avsnitt 4.8).

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsterapi med FIX höja den kardiovaskulära risken.

Nefrotiskt syndrom

Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök att inducera immuntolerans hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer och anamnes med allergiska reaktioner. Säkerhet och effekt av BeneFIX vid immuntoleransinduktion har inte fastställts.

Speciella patientgrupper

Tillräckliga data saknas från kliniska studier av tidigare obehandlade patienter med BeneFIX.

Registrering

Det rekommenderas starkt att notera namn och batchnummer på produkten varje gång BeneFIX administreras för att bevara en koppling mellan patienten och läkemedelsbatchen. Patienterna kan fästa en av de avtagbara etiketterna som sitter på flaskan för att dokumentera batchnumret i sin dagbok eller för att rapportera biverkningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan humana koagulationsfaktor IX-produkter (rDNA) och andra läkemedel har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Inga reproduktionstoxikologiska studier på djur har gjorts med faktor IX. Då hemofili B är mycket sällsynt förekommande hos kvinnor saknas erfarenhet av användning av faktor IX under graviditet och amning. Därför bör faktor IX endast ges till gravida och ammande kvinnor om det är klart indicerat.

Effekten av BeneFIX på fertiliteten har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

BeneFIX har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighetsreaktioner eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossbrytningar, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotension, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryckkänsla över bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning) har observerats och kan i vissa fall utvecklas till svår anafylaxi (inklusive chock). I vissa fall har dessa reaktioner utvecklats till svår anafylaxi och de har inträffat tidsmässigt nära utveckling av faktor IX-inhibitorer (se även avsnitt 4.4). Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök att inducera immuntolerans hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer och anamnes med allergiska reaktioner.

I mycket sällsynta fall har utveckling av antikroppar mot hamsterprotein med relaterade överkänslighetsreaktioner observerats.

Patienter med hemofili B kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor IX. Om sådana inhibitorer utvecklas kommer det att visa sig i form av ett otillräckligt kliniskt svar. I sådana fall rekommenderas att ett specialiserat hemofilicenter kontaktas.

Det finns en potentiell risk för tromboemboliska episoder efter administrering av faktor IX-produkter, se avsnitt 4.4.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan följer MedDRA-klassificeringen av systemorgan (SOC och föredragen termnivå). Frekvenserna har utvärderats i enlighet med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). I tabellen listas biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar av tidigare behandlade patienter samt identifierats vid användning efter godkännande för försäljning. Frekvenserna baseras på behandling av biverkningar som uppstått oavsett orsak i poolade kliniska prövningar med 224 studiedeltagare.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| Klassificering av systemorgan | Mycket vanliga $\geq 1/10$ | Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$ | Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------|--|--|
| Infektioner och infestationer | | | Cellulit på infusionsstället ^a | |
| Blodet och lymfsystemet | | | Faktor IX-inhibition ^b | |
| Immunsystemet | | Överkänslighet ^c | | Anafylaktisk reaktion* |

| | | | | |
|---|------------------------|---|------------------------------|---|
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk ^d | Yrsel, dysgeusi | Somnolens, tremor | |
| Ögon | | | Synnedstättning ^e | |
| Hjärtat | | | Takykardi ^f | |
| Blodkärl | | Flebit, blodvallningar ^g | Hypotension ^h | Vena cava superior-syndrom ^{i,*} , djup ventrombos*, trombos*, tromboflebit* |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Hosta ^j | | | |
| Magtarmkanalen | | Kräkningar, illamående | | |
| Hud och subkutan vävnad | | Hudutslag ^k , urtikaria | | |
| Njurar och urinvägar | | | Njurinfarkt ^l | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Pyrexia | Obehagskänsla över bröstet ^o , reaktion vid infusionsstället ⁿ , smärta vid infusionsstället ^m | | Otillräckligt svar på behandlingen* |
| Undersökningar | | | | Otillräcklig recovery av faktor IX ^{p,*} |

* biverkning identifierad efter godkännande för försäljning

^a inklusive cellulit

^b övergående inhibitorbildning med låg titer

^c inklusive överkänslighet mot läkemedel, angioödem, bronkospasm, väsande andning, dyspné och laryngospasm

^d inklusive migrän, sinushuvudvärk

^e inklusive scintillerande skotom och dimsyn

^f inklusive förhöjd hjärtfrekvens, sinustakykardi

^g inklusive värmevallningar, värmekänsla, varm hud

^h inklusive minskat blodtryck

ⁱ vena cava superior-syndrom hos kritiskt sjuka nyfödda, när de får kontinuerlig infusion av BeneFIX via en central venkateter

^j inklusive slemhosta

^k inklusive makulära utslag, papulösa utslag, makulopapulösa utslag

^l utvecklades hos en hepatit C-antikroppspositiv patient tolv dagar efter en dos med BeneFIX för behandling av en blödningsepisod

^m inklusive smärta vid injektionsstället, obehag vid injektionsstället

ⁿ inklusive pruritus vid infusionsstället, erytem vid infusionsstället

^o inklusive smärta i bröstet, tryck i bröstet

^p Detta är en ordagrann term. Ingen föredragen term från MedDRA 17.1 kunde hittas.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner

Om en misstänkt överkänslighetsreaktion uppkommer som tros bero på administrering av BeneFIX, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Inhibitorutveckling

En kliniskt relevant "low responding" inhibitor upptäcktes hos 1 av 65 patienter behandlade med BeneFIX (inklusive 9 patienter som endast deltog i den kirurgiska studien), som tidigare hade erhållit

plasmaframställda produkter. Denna patient fortsatte behandlingen med BeneFIX utan förhöjning av inhibitorhalten eller anafylaxi (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Allergiska reaktioner kan upplevas mer frekvent hos barn än vuxna.

Det finns inte tillräckligt med data för att ge information om inhibitorförekomsten hos tidigare obehandlade patienter (se också avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga symtom på överdosering har rapporterats med rekombinanta koagulationsfaktor IX-produkter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihemofili koagulationsfaktor IX, ATC-kod B02BD09

Verkningsmekanism

BeneFIX innehåller rekombinant koagulationsfaktor IX, (nonacog alfa). Rekombinant koagulationsfaktor IX är ett enkelkedjigt glykoprotein med en molekylvikt på ca 55.000 Daltons. Faktor IX tillhör serinproteasfamiljen av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer. BeneFIX är ett rekombinant framställt protein, som har strukturella och funktionella karaktäristika jämförbara med endogen faktor IX. Faktor IX aktiveras av faktor VII/vävnadsfaktorkomplex i "extrinsic pathway" så väl som av faktor XIa i "intrinsic coagulation pathway". Aktiverad faktor IX i kombination med aktiverad faktor VIII aktiverar faktor X. Detta resulterar slutligen i omvandling av protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel bildas. Faktor IX-aktiviteten saknas eller är i hög grad reducerad hos patienter med hemofili B och substitutionsterapi kan vara behövlig.

Farmakodynamisk effekt

Hemofili B är en könsbunden ärftlig koagulationssjukdom som beror på sänkta nivåer av faktor IX och resulterar i blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller till följd av oavsiktligt eller kirurgiskt trauma. Genom substitutionsterapi kan plasmanivåerna av faktor IX höjas och därigenom ge en tillfällig korrigerande av faktorbristen och blödningstendenserna.

Pediatrisk population

Effektanalys i studie 3090A1-301-WW baserades på 22 evaluerbara pediatrika patienter på profylaxregim inkluderande 4 patienter på vid behovsbehandling som tvärt ändrades till profylaxbehandling. Två patienter genomgick kirurgiska procedurer (omskärelse samt insättande av port-a-cath). Säkerhetsanalysen av 25 evaluerbara patienter reflekterade den säkerhetsprofil som förväntades. Den enda allvarliga biverkningen relaterad till BeneFIX som dokumenterades rapporterades av den enda inkluderade tidigare obehandlade patienten, denna patient upplevde överkänslighet och inhibitorutveckling.

I två öppna studier noterades att BeneFIX kan administreras säkert vid dosen 100 IE/kg en gång i veckan. Emellertid kan halveringstiden för produkten (se avsnitt 5.2) och de begränsade farmakokinetiska studiedata från användning en gång i veckan, inte tillåta att denna behandling blir allmänt rekommenderad för långtidsprofylax hos patienter med svår hemofili B.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

I en randomiserad, crossover farmakokinetisk studie visade sig BeneFIX beredd med 0,234 % natriumklorid, vara farmakokinetiskt ekvivalent med tidigare marknadsförd BeneFIX (beredd med sterilt vatten) för 24 tidigare behandlade patienter (≥ 12 år) vid dosen 75 IE/kg. Dessutom följdes farmakokinetiska parametrar upp för 23 av dessa patienter efter upprepad administrering av BeneFIX under sex månader och parametrarna befanns vara oförändrade jämfört med de som erhöles vid den första utvärderingen. En sammanfattning av farmakokinetiska data presenteras i tabell 1.

| Parameter | Baslinje n = 24 Medelvärde \pm SD | Månad 6 n = 23 Medelvärde \pm SD |
|----------------------------|--|---------------------------------------|
| C_{max} (IE/dl) | 54,5 \pm 15,0 | 57,3 \pm 13,2 |
| AUC_{∞} (IE·tim/dl) | 940 \pm 237 | 923 \pm 205 |
| $t_{1/2}$ (tim) | 22,4 \pm 5,3 | 23,8 \pm 6,5 |
| CL (ml/tim/kg) | 8,47 \pm 2,12 | 8,54 \pm 2,04 |
| Recovery (IE/dl per IE/kg) | 0,73 \pm 0,20 | 0,76 \pm 0,18 |

Förkortningar: AUC_{∞} = arean under plasmakoncentration-tidkurvan från tiden noll till oändligheten; C_{max} = maximal koncentration; $t_{1/2}$ = halveringstiden för plasmaeliminerings; CL = clearance; SD = standardavvikelse.

En populationsfarmakokinetisk modell utvecklades genom att använda data insamlad från 73 patienter i åldern 7 månader till 60 år. Parametrarna som ses i tabell 2 estimerades genom att använda den finala tvåkompartimentmodellen. Spädbarn och barn hade en högre clearance, större distributionsvolym, kortare halveringstid och lägre recovery än ungdomar och vuxna. Den terminala fasen har inte täckts entydigt på grund av avsaknad av data efter 24 timmar hos pediatrika patienter < 6 års ålder.

| Åldersgrupp (år) | Spädbarn <2 | Barn 2 till < 6 | Barn 6 till < 12 | Ungdomar 12 till < 18 | Vuxna 18 till 60 |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------------|------------------|
| Antal patienter | 7 | 16 | 1 | 19 | 30 |
| Clearance (ml/tim./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 |
| Elimination halveringstid (tim.) | 15,6 \pm 1,2 | 16,7 \pm 1,9 | 16,3 | 21,5 \pm 5,0 | 23,9 \pm 4,5 |
| Recovery (IE/dl per IE/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 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Undersökningar med avseende på carcinogenicitet, fertilitet och fosterutveckling har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

sackaros

glycin

L-histidin

polysorbat 80

Vätska

natriumkloridlösning

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Endast det bipackade injektionssetet bör användas. Effekten av behandlingen kan annars utebli som en följd av att koagulationsfaktor IX adsorberas till innerväggarna på annan injektionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

2 år

Den färdigberedda lösningen innehåller inte konserveringsmedel och bör användas omedelbart, dock inte senare än 3 timmar efter upplösning. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för färdigberedd lösning i 3 timmar vid rumstemperatur upp till 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver i en 10 ml injektionsflaska (typ I glas) med propp (klorbutyl) och en förslutning av flipp-off-typ (aluminium) och 5 ml klar, färglös spädningsvätska i en förfylld spruta (typ I glas) med kolv (brombutyl), en plasthätta (brombutyl) och en steril flaskadapter för upplösning, sterilt infusionsset, två kompresser med alkohol, ett plåster och en kompress.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

BeneFIX administreras genom intravenös infusion efter upplösning av det frystorkade pulvret till injektionsvätska, lösning med den medföljande spädningsvätskan (0,234% natriumkloridlösning) i den förfyllda sprutan (se även avsnitt 3 i bipacksedeln för instruktioner om beredning).

Färdigberedd BeneFIX-lösning innehåller polysorbat-80 som är känt för att öka hastigheten med vilken di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) extraheras ur polyvinylklorid (PVC). Detta bör tas i beaktande vid beredning och administrering av BeneFIX. Det är viktigt att rekommendationer i avsnitt 4.2 noggrant efterföljs.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Eftersom administrering av BeneFIX genom kontinuerlig infusion inte har utvärderats, ska BeneFIX inte blandas med infusionslösningar eller ges som dropp.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 1997-08-27
Datum för senaste förnyelsen: 2012-07-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkaren av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc., a subsidiary of Pfizer Inc.
One Burtt Road
Andover
MA 01810
USA

Namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BeneFIX 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 1500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska: 250 IE nonacog alfa (cirka 50 IE/ml efter beredning).

1 injektionsflaska: 500 IE nonacog alfa (cirka 100 IE/ml efter beredning).

1 injektionsflaska: 1000 IE nonacog alfa (cirka 200 IE/ml efter beredning).

1 injektionsflaska: 1500 IE nonacog alfa (cirka 300 IE/ml efter beredning).

1 injektionsflaska: 2000 IE nonacog alfa (cirka 400 IE/ml efter beredning).

1 injektionsflaska: 3000 IE nonacog alfa (cirka 600 IE/ml efter beredning).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, glycin, L-histidin, natriumklorid och polysorbat 80.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 250 IE nonacog alfa

1 injektionsflaska med 500 IE nonacog alfa

1 injektionsflaska med 1000 IE nonacog alfa

1 injektionsflaska med 1500 IE nonacog alfa

1 injektionsflaska med 2000 IE nonacog alfa

1 injektionsflaska med 3000 IE nonacog alfa

1 förfylld spruta med 5 ml spädningsvätska

1 steril adapter för upplösning till injektionsflaska

1 sterilt injektionsset
2 kompresser med alkohol
1 plåster
1 kompress

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning, endast engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast den förfyllda sprutan med spädningsvätska som medföljer förpackningen för upplösning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd omedelbart eller inom 3 timmar efter upplösning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

BeneFIX 250
BeneFIX 500
BeneFIX 1000
BeneFIX 1500
BeneFIX 2000
BeneFIX 3000

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FLASKETIKETT**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

BeneFIX 250 IE pulver till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 500 IE pulver till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 1000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 1500 IE pulver till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 2000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 3000 IE pulver till injektionsvätska, lösning

Nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)
Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Injektion för engångsbruk.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

Se framsidan (Lot, EXP)

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 IE

500 IE

1000 IE

1500 IE

2000 IE

3000 IE

6. ÖVRIGT

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

Använd endast den förfyllda sprutan som medföljer förpackningen för upplösning.

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ SPRUTA MED SPÄDNINGSVÄTSKA**

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lösningssmedel för BeneFIX

För intravenöst bruk.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Använd hela mängden.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

Pfizer Limited

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Innehåller 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion.

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

BeneFIX 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 1500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad BeneFIX är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder BeneFIX
3. Hur du använder BeneFIX
4. Eventuella biverkningar
5. Hur BeneFIX ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad BeneFIX är och vad det används för

BeneFIX är en injicerbar produkt innehållande koagulationsfaktor IX framställd genom rekombinant DNA-teknologi. Det aktiva innehållsämnet i BeneFIX är nonacog alfa. Personer som är födda med hemofili B (Christmas sjukdom) saknar tillräckligt med koagulationsfaktor IX för att kontrollera blödning. BeneFIX verkar genom att ersätta faktor IX hos hemofili B patienter för att göra det möjligt för deras blod att koagulera.

BeneFIX används för behandling och förhindrande av blödningar hos patienter med hemofili B (blödarsjuka med medfödd brist på koagulationsfaktor IX) i alla åldersgrupper.

2. Vad du behöver veta innan du använder BeneFIX

Använd inte BeneFIX

- Om du är allergisk mot nonacog alfa eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du är allergisk mot hamsterprotein.

Varningar och försiktighet

- Kontakta din läkare omgående om blödningen inte slutar som förväntat.

- Allergiska reaktioner är möjliga. Produkten kan innehålla spår av hamsterproteiner (se ”Använd inte BeneFIX”). Potentiellt livshotande anafylaktiska reaktioner (allvarlig allergisk reaktion) har inträffat med faktor IX-produkter, även BeneFIX. Tidiga tecken på allergiska reaktioner inkluderar svårighet att andas, andfåddhet, svullnad, nässelutslag som kan vara allmänt spridda över kroppen, klåda, tryck i bröstet, väsande andning, lågt blodtryck, dimsyn och anafylaxi (allvarlig allergisk reaktion som kan orsaka svårigheter att svälja och/eller andas, rodnad eller svullnad i ansiktet och/eller händerna).
- Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner inträffar, **avbryt injektionen av BeneFIX omedelbart och kontakta läkare**, eller sök omgående akut vård. Om allvarliga allergiska reaktioner inträffar bör alternativ terapi övervägas.
- Det är mindre vanligt att tidigare behandlade patienter som får faktor IX-produkter utvecklar neutraliserande antikroppar (inhibitorer). Trots detta bör du under behandling med BeneFIX noggrant följas för att kontrollera om faktor IX-inhibitorer har utvecklats. Detsamma gäller vid behandling med alla produkter innehållande faktor IX.
- I litteraturen har det rapporterats att ett samband föreligger mellan förekomst av faktor IX-inhibitorer och allergiska reaktioner. Om du får allergiska reaktioner såsom de som beskrivs ovan, bör du därför utredas med avseende på förekomst av inhibitorer. Det bör noteras att patienter som har faktor IX-inhibitorer kan löpa högre risk för anafylaxi vid ytterligare behandlingstillfällen med BeneFIX.
- Kroppens produktion av faktor IX regleras av faktor IX-genen. Patienter som har specifika mutationer på faktor IX-genen såsom större deletionsmutationer kan vara mer benägna att utveckla inhibitorer till faktor IX och/eller få allergiska reaktioner. Om det är känt att du har en sådan mutation kan din läkare komma att följa dig extra noga med tanke på tecken på en allergisk reaktion, i synnerhet när du påbörjar behandling med BeneFIX för första gången.
- På grund av risken för allergiska reaktioner mot faktor IX bör dina första injektioner av BeneFIX ske under medicinsk övervakning så att lämplig medicinsk behandling för allergiska reaktioner finns tillgänglig.
- Även i frånvaro av inhibitorer, kan en högre dos av BeneFIX behövas jämfört med andra plasmaframställda faktor IX-produkter som du tidigare kan ha tagit. En noggrann kontroll av plasmaaktiviteten av faktor IX (vilket mäter ditt blods förmåga att koagulera) måste därför göras för att eventuellt justera dosen. Om blödningen inte är under kontroll efter rekommenderad dos, kontakta din läkare.
- Om du har lever- eller hjärtsjukdom eller om du nyligen har genomgått kirurgisk behandling finns det en ökad risk för proppbildning (koagulationskomplikationer).
- Rubbning av njurfunktionen (nefrotiskt syndrom) har rapporterats vid höga doser av faktor IX framställd av blodplasma hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer som tidigare fått allergiska reaktioner.
- Tillräcklig data har inte fåtts från kliniska prövningar gällande behandling med BeneFIX hos patienter som inte tidigare fått någon behandling (patienter som aldrig tidigare har fått en infusion av faktor IX).
- Det rekommenderas att du, varje gång du använder BeneFIX, noterar namn och batchnummer på produkten. Du kan använda en av de avtagbara etiketterna som sitter på flaskan för att dokumentera batchnumret i din dagbok eller för att rapportera biverkningar.

Andra läkemedel och BeneFIX

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, bör du endast ta BeneFIX på ordination av din läkare. Det är inte känt om BeneFIX kan orsaka skador på ett ofött barn när det tas av gravida kvinnor. Din läkare kan ge dig rådet att sluta med behandlingen med BeneFIX, om du ammar eller blir gravid.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

BeneFIX har ingen effekt på förmågan att köra eller använda maskiner.

3. Hur du använder BeneFIX

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din läkare bestämmer dosen av BeneFIX som du skall ta. Dosen och behandlingens längd beror på ditt individuella behov av faktor IX-ersättningsterapi och hur snabbt din kropp använder upp faktor IX vilket kommer att kontrolleras regelbundet. Det kan hända att du märker skillnad på den dos du får om du går över från en plasmaframställd faktor IX-produkt till BeneFIX.

Din läkare kan ändra dosen av BeneFIX, som du får under behandlingen.

Upplösning och administrering

Anvisningarna nedan är råd för upplösning och administrering av BeneFIX. Följ din läkares anvisningar för venpunktion.

BeneFIX ges genom intravenös (IV) infusion efter upplösning av pulvret för injektionsvätska med medföljande spädningsvätska (en natriumklorid (salt) lösning) i den förfyllda sprutan.

Tvätta alltid händerna innan du gör följande. Aseptisk teknik (som betyder ren och bakteriefri) skall användas under beredning.

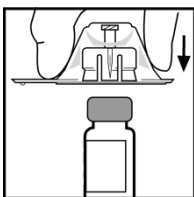
Beredning:

BeneFIX ges genom intravenös infusion (IV) efter upplösning med steril spädningsvätska.

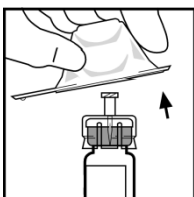
1. Låt flaskan med frystorkat BeneFIX och den förfyllda sprutan anta rumstemperatur.
2. Ta bort plasthättan från flaskan med BeneFIX så att den mittersta delen på gummiproppen blir synlig.



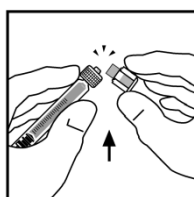
3. Rengör proppen med den medföljande kompressen med alkohol eller använd en annan antiseptisk lösning och låt den torka. Rör inte gummiproppen med handen efter rengöring och låt inte proppen komma i kontakt med någon yta.
4. Ta bort locket från flaskadapters genomskinliga plastförpackning. Avlägsna inte adaptern ur förpackningen.
5. Ställ flaskan på en plan yta. Medan du håller i adapterförpackningen, placera adaptern över flaskan. Tryck bestämt nedåt på förpackningen tills adaptern klickar till på rätt plats överst på flaskan och adapternålen går igenom flaskans gummipropp.



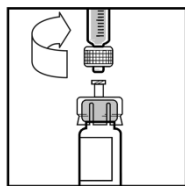
6. Lyft bort förpackningen från adaptern och kasta förpackningen.



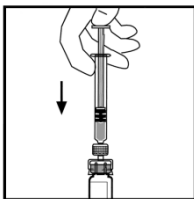
7. Sätt fast kolv-stången på sprutan med spädningsvätska genom att trycka och skruva bestämt.
8. Bryt av plastlocket från sprutan med spädningsvätska genom att bryta perforeringen på locket. Detta görs genom att böja uppåt och nedåt tills perforeringen är bruten. Ta inte på insidan av locket och inte heller på sprutans topp. Locket kan behöva användas igen (om inte färdigberedd BeneFIX administreras omedelbart), så sätt det åt sidan genom att placera den på sin topp.



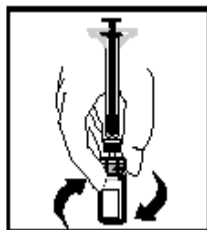
9. Ställ flaskan på en plan yta. Fäst sprutan med spädningsvätska på flaskadaptorn genom att placera sprutans topp i adaptorns öppning medan du trycker bestämt och skruvar sprutan medurs tills den har stabiliserats i sitt läge.



10. Tryck långsamt in kolven för att överföra all vätska till flaskan med BeneFIX.



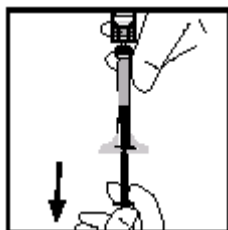
11. Utan att ta bort sprutan från adaptorn, rotera försiktigt på flaskan tills pulvret har löst upp sig.



12. Den färdiga lösningen skall inspekteras visuellt efter små partiklar före administrering. Lösningen skall vara klar och färglös.

Observera: Om du använder mer än en flaska BeneFIX per injektion, ska varje flaska lösas upp enligt föregående instruktion. Sprutan med spädningsvätska ska tas bort, flaskadaptorn lämnas på plats, och en separat stor luer-lockspruta (en anordning som förbinder sprutan med flaskan) kan användas för att dra upp det färdigberedda innehållet från varje flaska.

13. Försäkra dig om att sprutkolven fortfarande är helt intryckt, och vänd därefter flaskan upp och ner. Dra sakta tillbaka all lösning till sprutan.



14. Ta bort sprutan från flaskadaptorn genom att försiktigt dra och skruva sprutan moturs. Släng flaskan med dess monterade adapter.

Observera: Om lösningen inte skall användas omedelbart, ska sprut-locket försiktigt placeras tillbaka på plats. Ta inte på sprutans topp eller insidan av locket.

BeneFIX bör administreras omedelbart eller inom 3 timmar efter upplösning. Den färdiga lösningen bör förvaras i rumstemperatur före administrering.

Administrering (intravenös injektion)

BeneFIX bör administreras genom att använda den medföljande förfyllda sprutan eller en steril engångsluer-lockspruta i plast. Dessutom bör lösningen dras upp från injektionsflaskan genom att man använder flaskadaptern.

BeneFIX bör injiceras intravenöst under flera minuter. Din läkare kan komma att ändra din rekommenderade injektionshastighet för att göra injektionen behagligare för dig.

Det har förekommit rapporter om hopklibbning (agglutination) av röda blodkroppar i slangen/sprutan under administreringen av BeneFIX. Inga biverkningar har rapporterats till följd av denna observation. För att minska risken för hopklibbning är det viktigt att begränsa mängden blod som kommer in i slangen. Blod bör inte komma in i sprutan. Om hopklibbning av röda blodkroppar i slangen/sprutan observeras, kassera allt berört material (slang, spruta och BeneFIX-lösning) och fortsätt administreringen med en ny förpackning.

Eftersom kontinuerlig infusion (dropp) av BeneFIX inte har utvärderats, får inte BeneFIX blandas med infusionslösningar eller ges som dropp.

All oanvänd lösning, tomma injektionsflaskor, använda nålar och sprutor kastas på lämpligt sätt för att undvika att andra skadas.

Om du använt för stor mängd av BeneFIX

Kontakta genast din läkare om du har injicerat mer BeneFIX än Din läkare rekommenderat.

Om du slutar att använda BeneFIX

Sluta inte använda BeneFIX utan att diskutera med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner såsom överkänslighetsreaktioner är möjliga med BeneFIX. Sådana reaktioner kan omfatta svullnad i ansikte eller hals, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossbrytningar, blodvallningar, klåda, huvudvärk, nässelutslag, lågt blodtryck, letargi, illamående, rastlöshet, snabb hjärtfrekvens, tryck i bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning. I vissa av fallen har dessa reaktioner utvecklats till svår anafylaxi. Allergiska reaktioner har inträffat tidsmässigt nära utveckling av faktor IX-inhibitorer (se även "Varningar och försiktighet").

Dessa reaktioner kan vara livshotande. Om allergiska/anafylaktiska reaktioner inträffar, **avbryt infusionen av BeneFIX omedelbart och kontakta din läkare, eller sök omgående akut vård.** Vilken behandling som skall sättas in beror på egenskaperna och svårighetsgraden av biverkningarna (se även "Varningar och försiktighet").

Inhibitorutveckling

Patienter med hemofili B kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor IX. Ett tecken på att sådana inhibitorer utvecklats kan vara att det krävs en ökning av den mängd BeneFIX som normalt krävs för att behandla en blödning eller en fortsatt blödning efter behandling. I sådana

fall rekommenderas att ett specialiserat hemofilicenter kontaktas. Din läkare kan vilja övervaka dig för att se eventuell utveckling av inhibitorer (se ”Varningar och försiktighet”).

En rubbning i njurfunktionen har rapporterats efter höga doser av plasmaframställd faktor IX-produkter för att inducera immuntolerans hos patienter med hemofili B och faktor IX-inhibitorer och som tidigare haft allergiska reaktioner (se även ”Varningar och försiktighet”).

Blodproppar

BeneFIX kan öka risken för trombos (bildning av blodproppar) i din kropp om du har riskfaktorer för att bilda blodproppar. Även en kvarliggande venkateter kan vara en riskfaktor för blodpropp. Rapporter om svåra blodproppsfall, inklusive livshotande blodproppar hos svårt sjuka nyfödda som fått BeneFIX genom dropp i en central venkateter har förekommit. Fall av perifer tromboflebit (smärta och rodnad av vener) och djup ventrombos (blodproppar i armar och ben) har också rapporterats. I de flesta fallen hade BeneFIX administrerats genom dropp, som inte är en godkänd administreringsmetod.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Huvudvärk
- Hosta
- Feber

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner
- Yrsel, ändrad smak
- Flebit (smärta och rodnad av vener), blodvallningar
- Kräkningar, illamående
- Hudutslag, nässelutslag
- Obehag över bröstet (inklusive smärta i bröstet)
- Reaktioner vid infusionsstället (inklusive klåda och rodnad vid infusionsstället), smärta och obehag vid infusionsstället

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 100 personer)

- Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer)
- Cellulit vid infusionsstället (smärta och rodnad av huden)
- Trötthet, skakningar
- Synnedättning (inklusive dimsyn, fläckar och ljusstrimmor framför ögonen)
- Snabb hjärtfrekvens, lågt blodtryck
- Njurinfarkt (stopp i blodflödet till njuren)

Biverkningar med ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Anafylaktisk reaktion
- Trombotiska händelser (onormala blodkoagel)
- Avsaknad av svar på behandlingen (misslyckande i att stoppa eller förhindra blödningsepisoder)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur BeneFIX ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn-och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och flasketiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

BeneFIX måste förvaras vid högst 30°C och användas före det utgångsdatum som anges på etiketten.

Får ej frysas, för att undvika att den förfyllda sprutan skadas.

Använd den färdigberedda lösningen omedelbart, dock inte senare än 3 timmar efter upplösning.

Använd inte BeneFIX om lösningen inte är klar och färglös.

Använd endast den förfyllda sprutan som är bipackad i förpackningen för upplösning. Andra sterila engångssprutor kan användas för administrering.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Varje injektionsflaska BeneFIX innehåller nominellt 250, 500, 1000, 1500, 2000 eller 3000 IE nonacog alfa.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, glycin, L-histidin, polysorbat 80. En spädningsvätska (0,234% natriumkloridlösning) är också bipackat för beredning.
- Efter upplösning med medföljande spädningsvätska (0,234% natriumkloridlösning) innehåller varje injektionsflaska 50, 100, 200, 300, 400 eller 600 IE/ml (se tabell 1).

Tabell 1. Styrka per ml beredd lösning av BeneFIX

| Mängd BeneFIX per flaska | Mängd BeneFIX per 1 ml beredd injektionsvätska |
|--------------------------|--|
| 250 IE | 50 IE |
| 500 IE | 100 IE |
| 1000 IE | 200 IE |
| 1500 IE | 300 IE |
| 2000 IE | 400 IE |
| 3000 IE | 600 IE |

Läkemedlet utseende och förpackningsstorlekar

BeneFIX tillhandahålls som pulver till injektionsvätska i en injektionsflaska av glas och en spädningsvätska i en förfylld spruta.

Förpackningsinnehåll:

- En injektionsflaska med BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 eller 3000 IE pulver
- En förfylld spruta med spädningsvätska, 5 ml steril 0,234% natriumkloridlösning för injektion för upplösning, med kolv
- En steril adapter för upplösning till flaska
- Ett sterilt injektionsset
- Två kompresser med alkohol
- Ett plåster
- En kompress

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 PFE, 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 Norge 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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade
Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s
področja farmacevtske dejavnosti,
Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också andra länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.