

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BeneFIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
BeneFIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
BeneFIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
BeneFIX 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
BeneFIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
BeneFIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### BeneFIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 250 IU нонаког алфа (nonacog alfa) (рекомбинантен коагулационен фактор IX). След реконституиране в приложените 5 ml (0,234%) инжекционен разтвор на натриев хлорид, всеки ml от разтвора съдържа приблизително 50 IU нонаког алфа.

### BeneFIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 500 IU нонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX). След реконституиране в приложените 5 ml (0,234%) инжекционен разтвор на натриев хлорид всеки ml от разтвора съдържа приблизително 100 IU нонаког алфа.

### BeneFIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 1000 IU нонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX). След реконституиране в приложените 5 ml (0,234%) инжекционен разтвор на натриев хлорид всеки ml от разтвора съдържа приблизително 200 IU нонаког алфа.

### BeneFIX 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 1500 IU нонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX). След реконституиране в приложените 5 ml (0,234%) инжекционен разтвор на натриев хлорид всеки ml от разтвора съдържа приблизително 300 IU нонаког алфа.

### BeneFIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 2000 IU нонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX). След реконституиране в приложените 5 ml (0,234%) инжекционен разтвор на натриев хлорид всеки ml от разтвора съдържа приблизително 400 IU нонаког алфа.

### BeneFIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 3000 IU нонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX). След реконституиране в приложените 5 ml (0,234%) инжекционен разтвор на натриев хлорид всеки ml от разтвора съдържа приблизително 600 IU нонаког алфа.

Активността (IU) е определена чрез използване на едноетапния коагулационен тест на Европейската фармакопея. Специфичната активност на BeneFIX е не по-малко от 200 IU/mg белтък.

BeneFIX съдържа рекомбинантен коагулационен фактор IX (INN = нонаког алфа). Нонаког алфа е пречистен белтък, който има единична верига от 415 аминокиселини. Той притежава първична аминокиселинна структура, която е сравнима с Ala<sup>148</sup> алелната форма на плазмения фактор IX, като някои посттранслационни модификации на рекомбинантната молекула се различават от тези на плазмената молекула. Рекомбинантният коагулационен фактор IX е гликопротеин, който се секретира от получени чрез генно инженерство клетки от бозайник от клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (CHO).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Бял/почти бял прах и бистър и безцветен разтворител

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия В (наследствен дефицит на фактор IX).

BeneFIX може да се използва при всички възрастови групи.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на хемофилия.

##### Мониториране на лечението

Препоръчва се в хода на лечението да се провежда съответно измерване на нивата на фактор IX за насока по отношение на дозата, която да се приложи, и честотата на многократните инфузии. Възможно е да съществуват различия в отговора към фактор IX при отделните пациенти, показващи разлики в полуживота и възстановяването. Може да се наложи корекция на дозата, определена на базата на телесното тегло, при пациенти с по-ниско или по-високо от нормалното телесно тегло. Особено в случаи на големи хирургични интервенции, прецизното мониториране на заместителната терапия чрез коагулационен анализ (плазмена активност на фактор IX) е от първа необходимост.

Когато за определяне на активността на фактор IX в кръвни проби от пациенти се използва едноетапно *in vitro* изследване на кръвосъсирването на базата на тромбoplastиновото време (aPTT), резултатите за плазмената активност на фактор IX могат да бъдат значително повлияни както от типа реагент за aPTT, така и от използвания при изследването референтен стандарт. Това е от значение, особено при смяна на лабораторията и/или на реагентите, използвани за извършване на изследването.

##### Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор IX, от локализацията и големината на кръвоизлива и от клиничното състояние на пациента.

Броят на прилаганите единици фактор IX се изразява в международни единици (IU), което е свързано с настоящия стандарт на СЗО за продукти, съдържащи фактор IX. Активността на фактор IX в плазмата се изразява или като процент (в сравнение с нормална човешка плазма), или в международни единици (спрямо международен стандарт за фактор IX в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на фактор IX е еквивалентна на количеството на фактор IX в един ml нормална човешка плазма.

##### Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза от BeneFIX може да се основава на известния факт, че се очаква една единица активност на фактор IX на kg телесно тегло да повиши нивото на фактор

IX в циркулацията средно с 0,8 IU/dl (обхват от 0,4 до 1,4 IU/dl) при пациенти  $\geq 12$  години (повече информация в точка 5.2).

Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула:

Брой необходими IU фактор IX	=	Телесно тегло (в kg)	X	Желано повишение (%) или (IU/dl) на фактор IX	X	Реципрочна стойност на наблюдаваното възстановяване
------------------------------------	---	-------------------------	---	---	---	--

Пример: За възстановяване със стойност 0,8 IU/dl формулата е, както следва:

Брой необходими IU фактор IX	=	Телесно тегло (в kg)	X	Желано повишение (%) или (IU/dl) на фактор IX	X	1,3 IU/kg
------------------------------------	---	-------------------------	---	---	---	-----------

Количеството, което ще се приложи, и честотата на прилагане трябва винаги да бъдат ориентирани към клиничната ефективност при всеки отделен случай.

В случай на някой от следните типове кръвоизливи активността на фактор IX не трябва да спада под зададените нива на активност в плазмата (в % от нормалните или в IU/dl) за съответния период. Следната таблица може да се използва като ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични интервенции:

Тежест на кръвоизлива/Вид на хирургичната интервенция	Желано ниво (%) или (IU/dl) на фактор IX	Честота на дозите (часове)/Продължителност на терапията (дни)
<b>Кръвоизлив</b>		
Ранна хемартроза, кръвоизлив в мускул или кръвотечение от устата	20-40	Да се повтаря на всеки 24 часа. Поне 1 ден, докато кръвоизливът спре, изхождайки от оплакванията за болка или се постигне оздравяване
По-обширна хемартроза, кръвоизлив в мускул или хематом	30-60	Да се повтаря инфузията на всеки 24 часа за 3-4 дни или повече, докато изчезнат болката и остро ограничение на движенията.
Животозастрашаващи кръвоизливи	60-100	Да се повтаря инфузията на всеки 8 до 24 часа, докато заплахата отшуми.
<b>Хирургични интервенции</b>		
Малки: Включително екстракция на зъб	30-60	Всеки 24 часа, поне 1 ден, до постигане на оздравяване.
Големи	80-100 (пре- и постоперативно)	Да се повтаря инфузията на всеки 8-24 часа до пълно зарастване на раната, след това терапия за поне още 7 дни за поддържане на активността на фактор IX от 30% до 60% (IU/dl)

### Профилактика

VeneFIX може да се прилага за дългосрочна профилактика на кръвоизливите при пациенти с хемофилия В. При едно клинично проучване за рутинна вторична профилактика средната доза за лекуваните преди това пациенти (ЛПП) е 40 IU/kg (обхват от 13 до 78 IU/kg) на интервали от 3 до 4 дни.

В някои случаи, особено при по-млади пациенти, е възможно да са необходими по-кратки интервали на прилагане или по-високи дози.

### Педиатрична популация

Съществуват ограничени данни за лечение при необходимост и хирургични интервенции при педиатрични пациенти под 6 години, лекувани с VeneFIX.

Средната доза ( $\pm$  стандартно отклонение) за профилактика е 63,7 ( $\pm$ 19,1) IU/kg на интервали от 3 до 7 дни. При по-малки пациенти може да са необходими по-кратки интервали на дозиране или по-високи дози. Приемът на FIX за рутинна профилактика при 22, подлежащи на оценка пациенти, е 4 607 ( $\pm$ 1 849) IU/kg годишно и 378 ( $\pm$ 152) IU/kg месечно.

Трябва да се извършва внимателно мониториране на плазмената активност на фактор IX според клиничните показания, както и изчисляване на фармакокинетичните параметри, като възстановяване и полуживот, с цел адаптиране на дозите според нуждите.

### Популация в старческа възраст

Клиничните проучвания с VeneFIX не са включвали достатъчен брой участници на възраст 65 и повече години, за да може да се определи дали те отговарят различно в сравнение с по-младите участници. Както при всеки пациент, получаващ VeneFIX, изборът на доза при пациент в старческа възраст трябва да става индивидуално.

### Начин на приложение

VeneFIX се прилага чрез интравенозна инфузия след реконституиране на лиофилизирания прах за инжекционен разтвор с 0,234% стерил разтвор на натриев хлорид (вж. точка 6.6).

VeneFIX трябва да се прилага с ниска скорост на инфузията. В повечето случаи е използвана инфузия със скорост до 4 ml в минута. Скоростта на приложение трябва да се определя от степента на комфорт на пациента.

При съмнение за поява на реакция на свръхчувствителност, за която се сметне, че е свързана с прилагането на VeneFIX, скоростта на инфузията трябва да се намали или инфузията да се спре (вж. точка 4.4 и 4.8).

### Аглутинация на еритроцитите в системата/спринцовката

Има съобщения за аглутинация на еритроцитите в системата/спринцовката при приложението на VeneFIX. Досега не са съобщавани нежелани събития във връзка с това наблюдение. За да се сведе до минимум възможността за аглутинация, е важно да се ограничи количеството кръв, навлизащо в системата. Не трябва да се допуска навлизане на кръв в спринцовката. Ако се наблюдава аглутинация на еритроцитите в системата/спринцовката, всички принадлежности трябва да се изхвърлят (система, спринцовка и разтвор VeneFIX) и да се започне приложение с нова опаковка.

### Продължителна инфузия

Приложение чрез продължителна инфузия не е одобрено и не се препоръчва (вж. също точки 4.4 и 6.6).

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Известна алергична реакция към белтъци от хамстер.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Пациентите могат да поставят един от отлепващите се етикети, намиращи се върху флакона, за да документират партидния номер в дневника си или с цел съобщаване на нежелани реакции.

#### Свръхчувствителност

При VeneFIX са възможни реакции на свръхчувствителност от алергичен тип. Продуктът съдържа следи от белтъци от хамстер. Потенциално животозастрашаващи анафилактични/анафилактоидни реакции възникват при продукти с фактор IX, включително с VeneFIX. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да спрат употребата на лекарствения продукт и да се свържат със своя лекар. Пациентите трябва да са информирани за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност, включващи затруднено дишане, задух, подуване, уртикариален обрив, генерализирана уртикария, сърбеж, стягане в гърдите, бронхоспазъм, ларингоспазъм, хрипове, хипотония, замъглено виждане и анафилаксия.

В някои случаи тези реакции прогресират до тежка анафилаксия. В случай на шок трябва да се съблюдават настоящите медицински стандарти за лечение на шока. В случай на тежки алергични реакции трябва да се обмислят алтернативни мерки за хемостаза.

#### Инхибитори

Инхибиторите са нечесто събитие при лекувани преди това пациенти (ЛПП), получаващи съдържащи фактор IX продукти. Тъй като по време на клинични проучвания един ЛПП, лекуван с VeneFIX развива клинично значим слабоотговарящ инхибитор, и опитът с антигенността на рекомбинантния фактор IX все още е ограничен, пациентите, лекувани с VeneFIX трябва внимателно да се мониторира за развитие на инхибитори на фактор IX, които трябва да се титрират в Бетезда единици чрез подходящ биологичен тест.

В литературата има съобщения, показващи връзка между образуването на инхибитор на фактор IX и алергичните реакции. Затова пациентите, получаващи алергични реакции, трябва да бъдат изследвани за наличие на инхибитор. Трябва да се отбележи, че пациентите с инхибитори на фактор IX могат да са с повишен риск за анафилаксия при повторно приложение на фактор IX. Предварителната информация предполага съществуването на връзка между наличието на големи делеционни мутации в гена за фактор IX на пациента и повишения риск от образуване на инхибитор и от остри реакции на свръхчувствителност. Пациентите, за които е известно, че имат големи делеционни мутации в гена за фактор IX трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на остри реакции на свръхчувствителност, особено в ранните фази от началното приложение на продукта.

Поради риска от алергични реакции при концентрати на фактор IX първоначалното приложение на фактор IX трябва, по преценката на лекуващия лекар, да се извърши под медицинско наблюдение, където е възможно да бъдат осигурени подходящи медицински грижи при алергични реакции.

#### Тромбоза

Въпреки че BeneFIX съдържа само фактор IX, трябва да се отчита рискът от тромбоза и дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК). Тъй като употребата на смесени концентрати на фактор IX исторически е свързана с развитие на тромбоемболични усложнения, употребата на съдържащи фактор IX продукти може да е потенциално опасна при пациенти с признаци на фибринолиза и при пациенти с дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК). Поради потенциалния риск от тромботични усложнения, трябва да се започне клинично наблюдение за ранни признаци на тромботична и консумативна коагулопатия с подходящи биологични тестове, когато този продукт се прилага на пациенти с чернодробно заболяване, пациенти след операции, новородени или пациенти с риск от тромботични феномени или ДИК. Във всяка от тези ситуации ползата от лечението с BeneFIX трябва да се преценява спрямо риска от тези усложнения.

Безопасността и ефикасността на приложението на BeneFIX чрез продължителна инфузия не са установени (вж. също точки 4.2 и 4.8). Има постмаркетингови съобщения за тромботични събития, включително животозастрашаващ синдром на горната празна вена (ГПВ) при новородени в критично състояние, по време на продължителна инфузия на BeneFIX чрез централен венозен катетър (вж. също точка 4.8).

#### Сърдечносъдови събития

При пациенти със съществуващи сърдечносъдови рискови фактори, заместителната терапия с FIX може да повиши сърдечносъдовия риск.

#### Нефрозен синдром

Съобщава се за нефрозен синдром след опит за индукция на имунен толеранс при пациенти с хемофилия В с инхибитори на фактор IX и анамнеза за алергична реакция. Безопасността и ефикасността на BeneFIX, използван за индукция на имунен толеранс не са установени.

#### Специални популации

Не са получени достатъчно данни от клинични проучвания за лечението на нелекувани преди това пациенти (НПП) с BeneFIX.

#### Съдържание на натрий

След реконституиране BeneFIX съдържа 0,2 mmol натрий (4,6 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. В зависимост от телесното тегло на пациента и дозировката на BeneFIX на пациентите може да се приложат няколко флакона. Това трябва да се има предвид, ако пациентът е на диета с ниско съдържание на сол.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не се съобщава за взаимодействия между продукти, съдържащи човешки коагулационен фактор IX (pДНК), и други лекарствени продукти.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Не са провеждани експериментални проучвания с фактор IX върху репродуктивните функции при животни. Поради редките случаи на хемофилия В при жени липсва опит по отношение употребата на фактор IX по време на бременност и кърмене. Следователно фактор IX не трябва да се използва по време на бременност и кърмене освен при категорични показания.

Ефектът на BeneFIX върху фертилитета не е установен.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

BeneFIX не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които може да включват ангиоедем, парене и смъдене на мястото на инфузията, студени тръпки, зачервяване на лицето, генерализирана уртикария, главоболие, уртикария, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, хрипове) и в някои случаи може да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). В някои случаи тези реакции са прогресирали до тежка анафилаксия и са възниквали в строга времева зависимост от развитието на инхибитори на фактор IX (вж. също точка 4.4). Съобщава се за нефрозен синдром след опит за индукция на имуноен толеранс при пациенти с хемофилия В, с инхибитори на фактор IX и анамнеза за алергична реакция.

Много рядко се наблюдава развитие на антитела срещу белтъци от хамстер и свързани с тях реакции на свръхчувствителност.

При пациенти с хемофилия В може да се развият неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор IX. При поява на тези инхибитори състоянието ще се прояви под формата на недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва контакт със специализиран център по хемофилия.

Съществува потенциален риск от тромбоемболични епизоди след прилагане на продукти, съдържащи фактор IX, вж. точка 4.4.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Представената по-долу таблица е съобразена със системно-органната класификация на MedDRA (системно-органен клас и ниво „предпочитан термин“). Честотата е оценена според следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В таблицата са изброени нежеланите реакции, съобщени при клинични изпитвания при лекувани преди това пациенти и установени при постмаркетинговата употреба. Честотите се основават на появилите се по време на лечението нежелани събития по всякакви причини при сборни клинични изпитвания, включващи 224 участници.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации			Целулит на мястото на инфузия <sup>a</sup>	
Нарушения на кръвта и лимфната система			Инхибиране на фактор IX <sup>b</sup>	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност <sup>b</sup>		Анафилактична реакция*
Нарушения на нервната система	Главоболие <sup>r</sup>	Замаяност, дисгеузия	Сомнолентност, тремор	



Системо- органичен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на очите			Зрително нарушение <sup>д</sup>	
Сърдечни нарушения			Тахикардия <sup>е</sup>	
Съдови нарушения		Флебит, зачервяване на лицето <sup>ж</sup>	Хипотония <sup>з</sup>	Синдром на горната празна вена <sup>и,*</sup> , дълбока венозна тромбоза*, тромбоза*, тромбофлебит*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица <sup>й</sup>			
Стомашно-чревни нарушения		Повръщане, гадене		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив <sup>к</sup> , уртикария		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Бъбречен инфаркт <sup>л</sup>	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Гръден дискомфорт <sup>о</sup> , реакция на мястото на инфузия <sup>н</sup> , болка на мястото на инфузия <sup>м</sup>		Неадекватен терапевтичен отговор*
Изследвания				Неадекватно възстановяване на фактор IX <sup>п,*</sup>

\* НЛР, установена в постмаркетинговия период

<sup>а</sup> включително целулит

<sup>б</sup> преходно образуване на инхибитори с нисък титър

<sup>в</sup> включително свръхчувствителност към лекарства, ангиоедем, бронхоспазъм, хрипове, диспнея и ларингоспазъм

<sup>г</sup> включително мигрена, синусово главоболие

<sup>д</sup> включително сцинтилиращ скотом и замъглено зрение

<sup>е</sup> включително повишена сърдечна честота и синусова тахикардия

<sup>ж</sup> включително горещи вълни, чувство на горещина, топла кожа

<sup>з</sup> включително понижено кръвно налягане

<sup>и</sup> синдром на горната празна вена (ГПВ) при критично болни новородени по време на продължителна инфузия на BeneFIX през централен венозен катетър

<sup>й</sup> включително продуктивна кашлица

<sup>к</sup> включително макуларен обрив, папулозен обрив, макулопапулозен обрив

<sup>л</sup> развили се при пациент, положителен за антитела срещу хепатит С, 12 дни след прилагане на доза BeneFIX поради епизод на кървене

Системо- органичен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
<sup>М</sup> включително болка на мястото на инжектиране, дискомфорт на мястото на инфузия <sup>Н</sup> включително сърбеж на мястото на инфузия, еритема на мястото на инфузия <sup>О</sup> включително гръдна болка и стягане в гърдите <sup>П</sup> Това е дословен термин. Не е намерен предпочитан термин в MedDRA 17.1.				

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Реакции на свръхчувствителност/алергични реакции

При съмнение за поява на реакция на свръхчувствителност, за която се сметне, че е свързана с прилагането на BeneFIX, вж. точка 4.2 и 4.4.

##### Развитие на инхибитори

Клинично значим слабо отговарящ инхибитор е открит при 1 от 65 пациенти на BeneFIX (включително 9 пациенти, участващи само в проучването за хирургични интервенции), които преди са получавали плазмени продукти. Този пациент е бил в състояние да продължи лечението с BeneFIX без анамнестични данни за повишаване на инхибитора или анафилаксия (вж. точка 4.4).

##### Педиатрична популация

Алергични реакции може да се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни.

Липсват достатъчно данни, които да дадат информация за честотата на развитие на инхибитор при НПП (вж. също точка 5.1).

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

Не са съобщавани симптоми на предозиране с продукти с рекомбинантен коагуляционен фактор IX.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихеморагични средства, кръвен коагуляционен фактор IX, АТС код: B02BD04

#### Механизъм на действие

BeneFIX съдържа рекомбинантен коагуляционен фактор IX (нонаког алфа). Рекомбинантният коагуляционен фактор IX е едноверижен гликопротеин с приблизителна молекулна маса от 55 000 далтона, който е член на фамилията на сериновите протеази от витамин К-зависимите фактори на коагулацията. Рекомбинантният коагуляционен фактор IX е терапевтичен белтък,

получен от рекомбинантна ДНК, който притежава структурни и функционални характеристики, сравними с тези на ендогенния фактор IX. Фактор IX се активира от комплекса фактор VII/тъканен фактор от външния път, както и от фактор XIa от вътрешния път на коагулацията. Активираният фактор IX, заедно с активирания фактор VIII, активира фактор X. Това в крайна сметка води до превръщането на протромбина в тромбин. След това тромбинът превръща фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек. При пациенти с хемофилия В активността на фактор IX е липсваща или силно понижена и може да се налага заместителна терапия.

#### Фармакодинамични ефекти

Хемофилия В е свързано с пола наследствено нарушение на коагулацията, поради понижените нива на фактор IX и води до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите и вътрешните органи, било то спонтанно или в резултат на случайна или хирургична травма. Чрез заместителната терапия се повишават плазмените нива на фактор IX, което позволява временна корекция на дефицита на фактора и корекция на склонността към кървене.

#### Педиатрична популация

Анализът на ефикасността в проучване 3090A1-301-WW се основава на 22, подлежащи на оценка, педиатрични участници на профилактичен режим, включително 4 пациенти, лекувани при необходимост, които наскоро са преминали на профилактика. Двама пациенти са били подложени на хирургични интервенции (циркумцизия и поставяне на порткат). Анализът на безопасността на 25, подлежащи на оценка пациенти, показва профил на безопасност според очакванията. Единственото документирано сериозно нежелано събитие, свързано с BeneFIX, се съобщава от единствения включен НПП, който е проявил свръхчувствителност и развитие на инхибитор.

В две отворени проучвания е установено, че BeneFIX може да се прилага безопасно при доза 100 IU/kg веднъж седмично. Полуживотът на продукта обаче (вж. точка 5.2), както и ограничените данни от фармакокинетичните проучвания при схема на прилагане веднъж седмично, не позволяват тази схема на прилагане да се препоръчва по принцип за дългосрочна профилактика при пациенти с тежка хемофилия В.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Едно рандомизирано, кръстосано фармакокинетично проучване показва, че BeneFIX, реконституиран в 0,234% разтвор на натриев хлорид, е фармакокинетично еквивалентен на предлагания преди това на пазара BeneFIX (реконституиран в стерилна вода) при 24 лекувани преди това пациенти ( $\geq 12$  години) с доза 75 IU/kg. Освен това, фармакокинетичните параметри са проследени при 23 от същите пациенти след многократно прилагане на BeneFIX в продължение на шест месеца, като е установено, че те са останали непроменени в сравнение с тези, получени при първоначалната оценка. В таблица 1 е представено резюме на фармакокинетичните данни.

<b>Таблица 1. Изчислени стойности на фармакокинетичните параметри на BeneFIX (75 IU/kg) на изходно ниво и на 6-ия месец при лекувани преди това пациенти с хемофилия В</b>		
<b>Параметър</b>	<b>Изходно ниво n = 24 Средна стойност <math>\pm</math> CO</b>	<b>Месец 6 n = 23 Средна стойност <math>\pm</math> CO</b>
$C_{max}$ (IU/dl)	54,5 $\pm$ 15,0	57,3 $\pm$ 13,2
$AUC_{\infty}$ (IU·h/dl)	940 $\pm$ 237	923 $\pm$ 205
$t_{1/2}$ (h)	22,4 $\pm$ 5,3	23,8 $\pm$ 6,5
Клирънс (ml/h/kg)	8,47 $\pm$ 2,12	8,54 $\pm$ 2,04
Възстановяване (IU/dl на IU/kg)	0,73 $\pm$ 0,20	0,76 $\pm$ 0,18
Съкращения: $AUC_{\infty}$ = площ под кривата плазмена концентрация–време от нула до безкрайност; $C_{max}$ = пикова концентрация; $t_{1/2}$ = плазмен елиминационен полуживот; CO = стандартно отклонение.		

Разработен е фармакокинетичен популационен модел с използване на данни, събрани при 73 пациенти на възраст от 7 месеца до 60 години. Оценяваните, с използване на крайния 2-компартиментен модел, параметри са показани в Таблица 2. Кърмачетата и децата са с по-висок клирънс, по-голям обем на разпределение, по-кратък полуживот и по-слабо възстановяване, отколкото юношите и възрастните. Терминалната фаза не е обхваната категорично, поради липса на данни за периода след 24-тия час при педиатрични участници < 6 годишна възраст.

<b>Таблица 2. Средни <math>\pm</math> СО фармакокинетични параметри на базата на индивидуални изчисления от фармакокинетичния анализ на популацията</b>					
Възрастова група (години)	Кърмачета <2	Деца 2 до <6	Деца 6 до <12	Юноши 12 до <18	Възрастни 18 до 60
Брой участници	7	16	1	19	30
Клирънс (ml/h/kg)	13,1 $\pm$ 2,1	13,1 $\pm$ 2,9	15,5	9,2 $\pm$ 2,3	8,0 $\pm$ 0,6
Vss (ml/kg)	252 $\pm$ 35	257 $\pm$ 25	303	234 $\pm$ 49	225 $\pm$ 59
Полуживот на елиминиране (h)	15,6 $\pm$ 1,2	16,7 $\pm$ 1,9	16,3	21,5 $\pm$ 5,0	23,9 $\pm$ 4,5
Възстановяване (IU/dl на IU/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 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за генотоксичност.

Не са провеждани проучвания за карциногенност, увреждане на фертилитета и феталното развитие.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Прах

Захароза

Глицин

L-хистидин

Полисорбат 80

#### Разтворител

Разтвор на натриев хлорид

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Трябва да се използва единствено предоставеният инфузионен набор. Неуспех от лечението може да възникне в резултат на адсорбция на човешкия коагулационен фактор IX към вътрешните повърхности на някои инфузионни системи.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

Реконституираният продукт не съдържа консервант и трябва да се използва веднага и не по-късно от 3 часа след реконституирането му. Показано е, че продуктът е химически и физически стабилен при използване в продължение на 3 часа при температури до 25°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU прах във флакон 10 ml (стъкло тип 1) със запушалка (хлоробутил) и отчупваща се обкатка (алуминий) и 5 ml бистър, безцветен разтворител в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип 1) с бутало-запушалка (бромобутил), капачка на върха (бромобутил) и стерилно устройство-адаптер на флакона, предназначено за реконституирането, стерилен набор за инфузия, два тампона със спирт, пластир и марля.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

BeneFIX се прилага чрез интравенозна инфузия след реконституиране на лиофилизирания прах за инжекции с предоставения разтворител (0,234% т./об. разтвор на натриев хлорид) в предварително напълнената спринцовка (вж. също точка 3 от листовката за пациента за указания за реконституиране).

След реконституирането BeneFIX съдържа полисорбат-80, за който е известно, че повишава степента на екстракция на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от поливинилхлорида (PVC). Това трябва да се има пред вид при приготвяне и прилагане на BeneFIX. Важно е строго да се спазват препоръките в точка 4.2.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Тъй като употребата на BeneFIX чрез продължителна инфузия не е оценена, BeneFIX не трябва да се смесва с инфузионни разтвори или да се прилага капково.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27 август 1997 г.

Дата на последно подновяване: 20 юли 2012

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

## ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

### ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BeneFIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

BeneFIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

BeneFIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

BeneFIX 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

BeneFIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

BeneFIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

нонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX)

#### 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 250 IU нонаког алфа (приблизително 50 IU/ml след разтваряне).

1 флакон: 500 IU нонаког алфа (приблизително 100 IU/ml след разтваряне).

1 флакон: 1000 IU нонаког алфа (приблизително 200 IU/ml след разтваряне).

1 флакон: 1500 IU нонаког алфа (приблизително 300 IU/ml след разтваряне).

1 флакон: 2000 IU нонаког алфа (приблизително 400 IU/ml след разтваряне).

1 флакон: 3000 IU нонаког алфа (приблизително 600 IU/ml след разтваряне).

#### 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Захароза, глицин, L-хистидин, натриев хлорид, полисорбат 80.

#### 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон с 250 IU нонаког алфа

1 флакон с 500 IU нонаког алфа

1 флакон с 1000 IU нонаког алфа

1 флакон с 1500 IU нонаког алфа

1 флакон с 2000 IU нонаког алфа

1 флакон с 3000 IU нонаког алфа

1 предварително напълнена спринцовка с 5 ml разтворител

1 стерилно устройство-адаптер на флакона за разтваряне  
1 стерилен набор за инфузия  
2 тампона със спирт  
1 пластир  
1 марля

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение, само за еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

За разтваряне използвайте само предварително напълнената спринцовка с разтворител, предоставена в кутията.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Използвайте веднага или до 3 часа след разтваряне.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

BeneFIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

BeneFIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

BeneFIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

BeneFIX 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

BeneFIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

BeneFIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

нонаког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор IX)  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Еднократна инжекция.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

Вж. лицевия етикет (Партиден №, Годен до)

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

250 IU

500 IU

1000 IU

1500 IU

2000 IU

3000 IU

## 6. ДРУГО

Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

За разтваряне използвайте само предварително напълнената спринцовка, предоставена в кутията.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА С РАЗТВОРИТЕЛ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за BeneFIX

За интравенозно приложение.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Използвайте цялото количество.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

Pfizer Europe MA EEIG

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

Съдържа 5 ml 0,234% инжекционен разтвор на натриев хлорид.

**6. ДРУГО**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**BeneFIX 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**BeneFIX 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**BeneFIX 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**BeneFIX 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**BeneFIX 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**BeneFIX 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
нонаког алфа (nonacog alfa) (рекомбинантен коагулационен фактор IX)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява BeneFIX и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете BeneFIX
3. Как да приемате BeneFIX
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате BeneFIX
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява BeneFIX и за какво се използва

BeneFIX е инжекционен продукт, съдържащ кръвосъсирващ (коагулационен) фактор IX, който се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология. Активното вещество на BeneFIX е наонаког алфа. При хората, родени с хемофилия В (болест на Кристмас), няма достатъчно фактор IX за контролиране на кръвенето. BeneFIX действа чрез заместване на фактор IX при пациентите с хемофилия В, за да позволи кръвта им да се съсирва.

BeneFIX се използва за лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX) във всички възрастови групи.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете BeneFIX

##### Не приемайте BeneFIX

- ако сте алергични към наонаког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към белтъци от хамстер.

##### Предупреждения и предпазни мерки

- Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате BeneFIX.
- Посетете Вашия лекар незабавно, ако кръвотечението Ви не спира, както се очаква.

- Възможни са алергични реакции. Продуктът може да съдържа следи от белтъци от хамстер (вижте Не приемайте BeneFIX). При продукти с фактор IX, включително с BeneFIX, има случаи на потенциално животозастрашаващи анафилактични реакции (тежки алергични реакции). Ранните признаци на алергичните реакции включват затруднено дишане, задух, подуване, уртикариален обрив, сърбеж, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, понижено кръвно налягане, замъглено виждане и анафилаксия (тежка алергична реакция, която може да причини затруднено преглъщане и/или дишане, зачервяване или подуване на лицето и/или ръцете).
- Ако се появят алергични или анафилактични реакции, **незабавно прекратете вливането и веднага се свържете с лекар или потърсете спешна медицинска помощ.** В случай на тежки алергични реакции трябва да се обмисли алтернативна терапия.
- Неутрализиращите активността антитела (инхибитори) са нечесто събитие при лекувани преди това пациенти (ЛПП), получаващи съдържащи фактор IX продукти. Въпреки това, както при всички фактор IX съдържащи продукти, трябва внимателно да бъдете следени за развитие на инхибитори на фактор IX, докато се лекувате с BeneFIX.
- В проучванията има съобщения, показващи връзка между образуването на инхибитор на фактор IX и алергичните реакции. Затова, ако получите алергични реакции като описаните по-горе, Ви трябва да бъдете изследвани за наличие на инхибитор. Трябва да се отбележи, че пациентите с инхибитор на фактор IX могат да са с повишен риск за анафилаксия при последващо лечение с BeneFIX.
- образуването на фактор IX в организма се контролира от гена за фактор IX. Пациентите, които имат специфични мутации на своя ген за фактор IX като големи делеции, могат с по-голяма вероятност да развият инхибитор на фактор IX и/или да проявят алергични реакции. Затова, ако за Вас е известно, че имате такава мутация, Вашият лекар може да Ви следи по-внимателно за признаци на алергична реакция, особено когато за пръв път започнете да приемате BeneFIX.
- Поради риска от алергични реакции при фактор IX първоначалното приложение на BeneFIX трябва да се извършва под медицинско наблюдение, където е възможно да се осигурят подходящи медицински грижи при алергични реакции.
- Дори при липса на инхибитор на фактор IX може да са необходими по-високи дози на BeneFIX от необходимите за други продукти, съдържащи получен от плазма фактор IX, които Ви може да сте приемали преди това. Затова трябва да се извършва внимателно проследяване на плазмената активност на фактор IX (която измерва способността на Вашата кръв да се съсирва) за да се променят дозите според нуждите. Свържете се с Вашия лекар, ако кръвоизливът не се контролира с препоръчаната доза.
- Ако страдате от чернодробно или сърдечно заболяване или наскоро сте претърпели хирургична намеса, съществува повишен риск от свързани с образуване на кръвни съсиреци (коагулационни) усложнения.
- Съобщава се за бъбречно заболяване (нефрозен синдром) след високи дози от получен от плазма фактор IX при пациенти с хемофилия В с инхибитори на фактор IX и анамнеза за алергични реакции.
- Няма достатъчно данни от клинични проучвания относно лечението на нелекувани преди това пациенти (пациенти, на които никога не им е прилагана инфузия на фактор IX) с BeneFIX.

- Препоръчва се всеки път, когато използвате BeneFIX, да записвате името и партидния номер на продукта. Може да използвате един от отлепващите се етикети, които се намират на флакона, за да документирате партидния номер във Вашия дневник или за да съобщите нежелани реакции.

### **Други лекарства и BeneFIX**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, трябва да приемате BeneFIX единствено при специални указания от Вашия лекар. Не е известно дали BeneFIX може да увреди плода, когато се дава на бременни жени. Вашият лекар може да Ви посъветва да спрете лечението с BeneFIX, ако кърмите или забременеете.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

BeneFIX не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

### **BeneFIX съдържа натрий**

След реконституиране BeneFIX съдържа 0,2 mmol натрий (4,6 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Въпреки това, в зависимост от Вашето телесно тегло и Вашата доза BeneFIX може да получите няколко флакона. Това трябва да се има предвид, ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

## **3. Как да приемате BeneFIX**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще прецени дозата от BeneFIX, която ще получавате. Тази доза и продължителността ще зависят от индивидуалните Ви нужди за заместителна терапия с фактор IX и от това колко бързо Вашият организъм изчерпва фактор IX, които ще се проверяват редовно. Можете да забележите разлика в дозата, която получавате, ако преминавате от продукт, съдържащ фактор IX, получен от плазма към BeneFIX.

Вашият лекар може да реши да промени дозата на BeneFIX, която получавате по време на лечението.

### **Разтваряне и приложение**

Процедурите по-долу се дават като насоки за разтваряне и приложение на BeneFIX. Пациентите трябва да следват специфичните процедури за венепункция, предоставени от техния лекар.

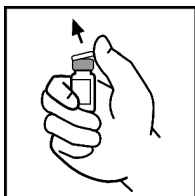
BeneFIX се прилага чрез интравенозна инфузия (i.v.) след разтваряне на праха за инжекции с предоставения разтворител (разтвор на натриев хлорид (сол)) в предварително напълнената спринцовка.

Винаги измивайте ръцете си, преди да извършвате следващите процедури. По време на процедурата по разтварянето трябва да се използва асептична техника (т.е. чиста и без микроорганизми).

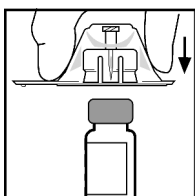
### Разтваряне:

BeneFIX ще се прилага чрез интравенозна инфузия (i.v.) след разтваряне със стерилен разтворител за инжекции.

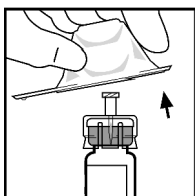
1. Оставете флакона с лиофилизирания (сублимационно сушен) BeneFIX и предварително напълнената спринцовка да достигнат стайна температура.
2. Отстранете пластмасовата капачка от флакона с BeneFIX, за да стане достъпна централната част на гумената запушалка.



3. Избършете горната част на флакона с осигурения тампон със спирт, или използвайте друг антисептичен разтвор и ги оставете да изсъхнат. След като почистите, не докосвайте гумената запушалка с ръка и не позволявайте тя да докосва никаква повърхност.
4. Отстранете предпазното покритие от прозрачната найлонова опаковка с адаптера за флакона. Не изваждайте адаптера от опаковката.
5. Поставете флакона върху равна повърхност. Като държите адаптера в опаковката, го поставете върху флакона. Натиснете силно върху опаковката, докато адаптера щракне на мястото си, при което острието на адаптера пробива запушалката на флакона.

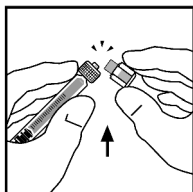


6. Повдигнете опаковката от адаптера и я изхвърлете.

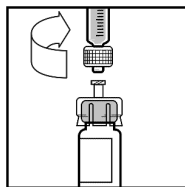


7. Прикачете буталото към спринцовката с разтворител, като натиснете и завъртите с решително движение.

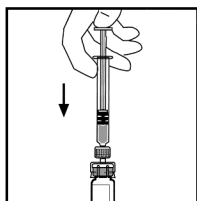
8. Отчупете запечатената пластмасова капачка от спринцовката с разтворител, като счупите перфорацията върху самата капачка. Това се прави, като огъвате капачката нагоре и надолу, докато перфорацията се счупи. Не докосвайте вътрешността на капачката или върха на спринцовката. Може да се наложи отново да сложите капачката (ако не използвате веднага разтворения BeneFIX), ето защо я оставете встрани обърната нагоре.



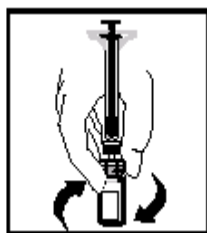
9. Поставете флакона върху равна повърхност. Съединете спринцовката с разтворител към адаптера на флакона, като вкарате върха на спринцовката в отвора на адаптера, и в същото време решително натиснете и завъртите спринцовката в посока на часовниковата стрелка, докато връзката е стабилна.



10. Бавно натиснете буталото, за да инжектирате разтворителя във флакона с BeneFIX.



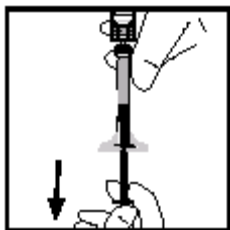
11. Докато спринцовката все още е свързана с адаптера, леко завъртете флакона, докато се разтвори прахът.



12. Крайният разтвор трябва да бъде проверен за фини частици преди приложението. Разтворът трябва да изглежда бистър и безцветен.

Забележка: Ако използвате повече от един флакон BeneFIX за една инфузия, всеки флакон трябва да се разтвори според инструкциите по-горе. Спринцовката с разтворителя трябва да се извади, като адаптерът на флакона се остави на място, а за изтегляне обратно на разтвореното съдържание на всеки един флакон може да се използва отделна голяма спринцовка от типа „луер-лок“ (приспособление, което свързва спринцовката към флакона).

13. Като внимавате буталото да е все още натиснато докрай, обърнете флакона обратно. Бавно изтеглете всичкия разтвор в спринцовката.



14. Отделете спринцовката от адаптера на флакона, като леко я изтеглите и въртите в посока обратна на часовниковата стрелка. Изхвърлете флакона заедно с прикачения към него адаптер.

Забележка: Ако разтворът няма да се използва веднага, капачката на спринцовката трябва внимателно да се постави обратно. Не докосвайте върха на спринцовката или вътрешността на капачката.

VeneFIX трябва да се прилага веднага или в рамките на 3 часа след приготвянето. Пригответият разтвор може да се съхранява на стайна температура преди приложението.

#### **Приложение (интравенозна инжекция):**

VeneFIX трябва да се прилага чрез предоставената предварително напълнена с разтворител спринцовка или чрез стерилна пластмасова спринцовка за еднократна употреба от типа „луер-лок“. Освен това разтворът трябва да се изтегли от флакона чрез специалния адаптер.

VeneFIX трябва да се инжектира интравенозно в продължение на няколко минути. Вашият лекар може да промени препоръчаната скорост на инфузията, за да я направи по-поносима.

Има съобщения за слепване (аглутинация) на червените кръвни клетки в системата/спринцовката при приложението на VeneFIX. Не са съобщавани нежелани реакции във връзка с това наблюдение. За да се сведе до минимум възможността за аглутинация, е важно да се ограничи количеството кръв, навлизащо в системата. В спринцовката не трябва да навлиза кръв. Ако се наблюдава слепване на червените кръвни клетки в системата/спринцовката, изхвърлете целия материал (система, спринцовка и разтвор VeneFIX) и продължете приложението с нова опаковка.

Тъй като употребата на VeneFIX чрез продължителна инфузия (капково) не е оценявана, VeneFIX не трябва да се смесва с инфузионни разтвори или да се прилага капково.

Моля, изхвърлете цялото количество неизползван разтвор, празните флакони и използваните игли и спринцовки в подходящ контейнер за изхвърляне на отпадъци, тъй като те могат да навредят на други хора, ако с тях не се работи правилно.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза VeneFIX**

Моля, свържете се незабавно с Вашия лекар, ако инжектирате повече VeneFIX, отколкото Ви е препоръчал Вашият лекар.

#### **Ако сте спрели приема на VeneFIX**

Не прекратявайте приема на VeneFIX без да се посъветвате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси за употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Реакции на свръхчувствителност/алергични реакции

При BeneFIX са възможни реакции на свръхчувствителност от алергичен тип. Такива реакции може да включват подуване на лицето или гърлото, парене и смъдене на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване на лицето, сърбеж, главоболие, уртикария (копривна треска), ниско кръвно налягане, летаргия, гадене, безпокойство, учестен пулс, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, хрипове. В някои случаи тези реакции прогресират до тежка анафилаксия. Алергичните реакции могат да възникнат заедно с развитието на инхибитор на фактор IX (вижте „Предупреждения и предпазни мерки”).

Тези реакции са потенциално животозастрашаващи. Ако възникнат алергични/анафилактични реакции, **спрете веднага инфузията на BeneFIX и незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.** Необходимият вид лечение зависи от естеството и тежестта на нежеланите реакции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки”).

##### Развитие на инхибитор

Пациентите с хемофилия В могат да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор IX. Признак за възникване на такива инхибитори може да бъде повишаване на необходимите количества за овладяване на кръвоизлива или продължаване на кръвенето след прилагане на лечение. В такива случаи се препоръчва да се осъществи връзка със специализиран център за лечение на хемофилия. Вашият лекар може да иска да проследи развитието на инхибитор (вижте „Предупреждения и предпазни мерки”).

Съобщава се за нарушение на бъбреците след високи дози от получен от плазма фактор IX, използвани за индуциране на имунен толеранс при пациенти с хемофилия В с инхибитори на фактор IX и анамнеза за алергични реакции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки”).

##### Тромботични събития

BeneFIX може да увеличи риска от тромбоза (патологични кръвни съсиреци) в тялото Ви, ако имате рискови фактори за образуване на кръвни съсиреци, включително постоянен интравенозен катетър. Има съобщения за сериозни събития, свързани с поява на кръвни съсиреци, включително животозастрашаващи кръвни съсиреци при новородени в критично състояние, по време на продължителна инфузия на BeneFIX чрез централен венозен катетър. Съобщават се също случаи на периферен тромбофлебит (болка и зачервяване на вените) и дълбока венозна тромбоза (кръвни съсиреци в крайниците); при повечето от тези случаи BeneFIX е прилаган чрез продължителна инфузия, което не е одобрен начин на приложение.

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие
- Кашлица
- Повишена температура



### **Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Реакции на свръхчувствителност/алергични реакции
- Замайност, променен вкус
- Флебит (болка и зачервяване на вените), зачервяване на лицето
- Повръщане, гадене
- Обрив, уртикария (копривна треска)
- Дискомфорт в гръдния кош (включително гръдна болка)
- Реакция на мястото на инфузия (включително сърбеж и зачервяване на мястото на инфузия), болка и дискомфорт на мястото на инфузия

### **Нечести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори)
- Целулит на мястото на инфузия (болка и зачервяване на кожата)
- Сънливост, треперене
- Нарушения на зрението (включващи замъглено зрение, поява на петна/проблясъци)
- Учестен пулс, ниско кръвно налягане
- Бъбречен инфаркт (спиране на кръвоснабдяването на бъбрека)

### **Нежелани реакции с неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Анафилактична реакция
- Тромботични събития (образуване на кръвни съсиреци)
- Липса на отговор към лечението (неуспешно спиране или предотвратяване на епизодите на кървене)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате BeneFIX**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона. Срока на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

BeneFIX трябва да се съхранява под 30°C и да се употреби преди изтичане на срока на годност, отбелязан върху етикета.

Да не се замразява, за да се предотврати увреждането на предварително напълнената спринцовка.

Използвайте приготвения разтвор веднага или в рамките на 3 часа.

Не използвайте BeneFIX, ако разтворът не е бистър или безцветен.

За разтваряне използвайте само предварително напълнената спринцовка, предоставена в опаковката. За приложение могат да се използват и други стерилни спринцовки за еднократна употреба.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа VeneFIX

- Активно вещество: нонаког алфа (рекомбинантен фактор IX на кръвосъсирването). Всеки флакон VeneFIX съдържа номинално 250, 500, 1000, 1500, 2000 или 3000 IU нонаког алфа.
- Други съставки: захароза, глицин, L-хистидин, полисорбат 80. За разтваряне е предоставен разтворител (0,234% разтвор на натриев хлорид).
- След разтваряне с предоставения разтворител (0,234% разтвор на натриев хлорид), всеки флакон съдържа 50, 100, 200, 300, 400 или 600 IU/ml (вижте Таблица 1).

Таблица 1. Концентрация на VeneFIX на ml приготвен разтвор

Количество VeneFIX във флакон	Количество VeneFIX на 1 ml от приготвения инжекционен разтвор
250 IU	50 IU
500 IU	100 IU
1000 IU	200 IU
1500 IU	300 IU
2000 IU	400 IU
3000 IU	600 IU

### Как изглежда VeneFIX и какво съдържа опаковката

VeneFIX се доставя като прах за инжекции в стъклен флакон и разтворител в предварително напълнена спринцовка.

Опаковката съдържа:

- един флакон прах VeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 или 3000 IU
- една предварително напълнена спринцовка с разтворител, 5 ml стерилен 0,234% инжекционен разтвор на натриев хлорид за разтваряне, с едно бутало
- едно стерилно устройство-адаптер на флакона за разтваряне
- един стерилен набор за инфузия
- два тампона със спирт
- един пластир
- една марля

### Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles  
Белгия

**Производител:**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
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

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

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

**España**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

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

**Slovenská republika**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.