

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BeneFIX 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

BeneFIX 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 250 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 50 IU nonacogum alfa.

BeneFIX 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 500 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 100 IU nonacogum alfa.

BeneFIX 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1000 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 200 IU nonacogum alfa.

BeneFIX 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1500 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 300 IU nonacogum alfa.

BeneFIX 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 2000 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 400 IU nonacogum alfa.

BeneFIX 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 3000 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 600 IU nonacogum alfa.

Účinnost (IU) je určena pomocí jednostupňového testu srážení krve podle Evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku BeneFIX je minimálně 200 IU/mg proteinu.

Přípravek BeneFIX obsahuje rekombinantní koagulační faktor IX (INN název nonacogum alfa). Nonacogum alfa je přečištěný protein, který se skládá ze 415 aminokyselin v jednom řetězci. Má primární aminokyselinovou sekvenci srovnatelnou s Ala¹⁴⁸ alelickou formou faktoru IX získaného z plazmy, zatímco některé posttranslační modifikace rekombinantní molekuly se od přírodního faktoru liší. Rekombinantní koagulační faktor IX je glykoprotein vylučovaný geneticky upravenými savčími buňkami odvozenými z linie ovariálních buněk křečička čínského (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Bílý / téměř bílý prášek a čiré, bezbarvé rozpouštědlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií typu B (vrozená deficience faktoru IX).

Přípravek BeneFIX lze podávat všem věkovým skupinám.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí probíhat pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Monitorování léčby

Během léčby se doporučuje provádět vhodné stanovení hladin faktoru IX a podle výsledků upravovat podávané dávky a četnost opakovaných infuzí. Odpovědi jednotlivých pacientů na faktor IX se mohou lišit, a to jak různými poločasů, tak hodnotami recovery. U dávky vycházející z tělesné hmotnosti může být nutná úprava v případě pacientů s nízkou váhou nebo nadváhou. Zejména v případě velkých chirurgických zákroků je nezbytné přesné monitorování průběhu substituční terapie pomocí koagulační analýzy (test aktivity faktoru IX v plazmě).

Pokud se ke stanovení aktivity faktoru IX ve vzorcích krve pacientů používá in vitro jednostupňový test srážení krve založený na tromboplastinovém čase (aPTT), mohou být výsledky aktivity faktoru IX v plazmě významně ovlivněny jak typem reakčního činidla aPTT, tak referenčním standardem použitým při analýze. Tato skutečnost je důležitá zejména v případě, kdy se mění laboratoř a/nebo reakční činidla používaná při analýze.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti deficience faktoru IX, na lokalizaci a rozsahu krvácení, a také na klinickém stavu pacienta.

Počet podávaných jednotek faktoru IX je vyjadřován v mezinárodních jednotkách (IU), odvozených ze současného standardu WHO pro přípravky s faktorem IX. Aktivita faktoru IX v plazmě je vyjadřována jako procento (vzhledem k normální lidské plazmě) nebo v mezinárodních jednotkách (vzhledem k mezinárodnímu standardu pro faktor IX v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity faktoru IX je ekvivalentní množství faktoru IX v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba v případě potřeby (on demand)

Výpočet potřebné dávky přípravku BeneFIX lze stanovit na základě předpokladu, že jedna jednotka aktivity faktoru IX na kg tělesné hmotnosti zvýší hladinu faktoru IX v krevním oběhu v průměru o 0,8 IU/dl (v rozmezí 0,4 až 1,4 IU/dl) u pacientů ≥ 12 let (další informace naleznete v bodě 5.2).

Potřebná dávka se určuje pomocí následujícího vzorce:

Potřebné množství IU faktoru IX	=	tělesná hmotnost (v kg)	X	požadovaný nárůst hladiny faktoru IX (%) nebo (IU/dl)	X	převrácená hodnota zjištěné recovery
---------------------------------	---	-------------------------	---	---	---	--------------------------------------

Příklad: Pro zotavení (recovery) 0,8 IU/dl platí vzorec:

Potřebné množství IU faktoru IX	=	tělesná hmotnost (v kg)	X	požadovaný nárůst hladiny faktoru IX (%) nebo (IU/dl)	X	1,3 IU/kg
---------------------------------	---	-------------------------	---	---	---	-----------

Množství a četnost podávání se stanovuje s ohledem na klinickou účinnost v konkrétním případě.

V případě následujících typů krvácení by aktivita faktoru IX neměla v příslušném období poklesnout pod udané hodnoty aktivity v plazmě (v % normální aktivity nebo v IU/dl). Následující tabulku lze použít jako vodítko ke stanovení dávek při krvácení a operacích:

Stupeň krvácení/typ chirurgického zákroku	Potřebná hladina faktoru IX (%) nebo (IU/dl)	Četnost dávek (hod.)/délka terapie (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, svalové krvácení nebo krvácení z úst	20-40	Opakujte každých 24 hodin. Alespoň 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo nedojde ke zhojení.
Intenzivnější hemartros, svalové krvácení nebo hematom	30-60	Opakujte infuzi každých 24 hodin po 3-4 dny nebo déle, dokud bolest a akutní potíže neustoupí.
Život ohrožující krvácení	60-100	Opakujte infuzi každých 8 až 24 hodin, dokud ohrožení nepomine.
Operace		
Menší Včetně extrakce zubu	30-60	Každých 24 hodin, alespoň 1 den, dokud nedojde ke zhojení.
Větší	80-100 (před a po operaci)	Opakujte infuzi každých 8-24 hodin, dokud nedojde k přiměřenému zhojení rány, poté pokračujte v terapii po alespoň dalších 7 dní a udržujte aktivitu faktoru IX mezi 30% až 60% (IU/dl)

Profylaxe

Přípravek BeneFIX lze podávat při dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií B. V klinické studii zkoumající rutinní sekundární profylaxi činila průměrná dávka u dříve léčených pacientů (DLP) 40 IU/kg (v rozmezí 13 až 78 IU/kg) při intervalech dávek 3 až 4 dny.

V některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutné použít kratší intervaly dávek nebo vyšší dávky.

Pediatrická populace

K dispozici je omezená dokumentace léčby v případě podle potřeby (on-demand) a operací u dětí mladších 6 let věku léčených přípravkem BeneFIX.

Střední dávka (\pm standardní odchylka) pro profylaxi byla 63,7 (\pm 19,1) IU/kg v intervalech 3 až 7 dní. U mladších pacientů může být nutné použít kratší intervaly dávek nebo vyšší dávky. Spotřeba FIX pro rutinní profylaxi u 22 vyhodnocovaných pacientů byla 4607 (\pm 1849) IU/kg za rok a 378 (\pm 152) IU/kg za měsíc.

V souladu s klinickou indikací je třeba zajistit pečlivé sledování aktivity faktoru IX v plazmě a výpočet farmakokinetických parametrů jako recovery a poločas, aby bylo možné přiměřeně dávky upravovat.

Starší osoby

Do klinických studií přípravku BeneFIX nebyl zařazen dostatečný počet pacientů ve věku 65 a více let, aby bylo možno stanovit, zda reagují odlišně než mladší subjekty. Stejně jako u všech pacientů, jimž je podáván přípravek BeneFIX, je třeba stanovit dávku pro staršího pacienta individuálně.

Způsob podání

Přípravek BeneFIX je podáván intravenózní infuzí po rekonstituci lyofilizovaného prášku pro injekční roztok ve sterilním 0,234% roztoku chloridu sodného (viz bod 6.6).

Přípravek BeneFIX je třeba podávat pomalou infuzí. Ve většině případů byla používána rychlost podání infuze až 4 ml za minutu. Rychlost podání by měla být stanovena tak, aby se pacient cítil pohodlně.

V případě podezření na hypersenzitivní reakci, u níž se má za to, že souvisí s podáváním přípravku BeneFIX, se má snížit počet infuzí nebo se má infuze zastavit (viz body 4.4 a 4.8).

Aglutinace červených krvinek v kanyle/stříkačce

Některé zdroje uvádějí, že při podávání přípravku BeneFIX docházelo v kanyle/stříkačce k aglutinaci červených krvinek. Ve spojitosti s tímto jevem nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody.

K minimalizaci možnosti vzniku aglutinace je důležité omezit množství krve, které se vrací do kanyly. Krev se nemá dostat do injekční stříkačky. Pokud dojde k aglutinaci červených krvinek v infuzním setu / stříkačce, je třeba zlikvidovat veškerý materiál (infuzní set, stříkačku a naředěný přípravek BeneFIX) a pokračovat v podávání s novým balením.

Kontinuální infuze

Podávání přípravku BeneFIX kontinuální infuzí nebylo schváleno a nedoporučuje se (viz také body 4.4 a 6.6).

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známá alergická reakce na křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pacienti mohou nalepit jeden z odlepovacích štítků na injekční lahvičce do svého deníku ke zdokumentování čísla šarže nebo ke hlášení jakýchkoli nežádoucích účinků.

Hypersenzitivita

Jsou možné hypersenzitivní reakce alergického typu ve spojení s přípravkem BeneFIX. Přípravek obsahuje stopy křeččích proteinů. Při používání přípravků s faktorem IX včetně přípravku BeneFIX došlo v minulosti k anafylaktickým/anafylaktoidním reakcím potenciálně ohrožujícím život pacienta. Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, je třeba pacientům doporučit, aby okamžitě ukončili používání léčivého přípravku a vyhledali svého lékaře. Pacienta je nutné informovat, jak vypadají časné známky hypersenzitivní reakce včetně obtíží s dechem, dušnosti, otoku, kopřivky,

generalizované kopřivky, svědění, tísnivého pocitu na prsou, bronchospasmu, laryngospasmu, sípotu, hypotenze, rozmazaného vidění a anafylaxe.

V některých případech tyto reakce vyústily až v závažnou anafylaxi. V případě šoku je třeba postupovat podle současných lékařských zásad terapie šoku. V případě závažných alergických reakcí je třeba zvážit alternativní opatření k podpoře hemostázy.

Inhibitory

Inhibitory jsou méně častou příhodou u dříve léčených pacientů (DLP) dostávajících přípravky s faktorem IX. Vzhledem k tomu, že se u jednoho DLP léčeného přípravkem BeneFIX během klinických studií vyvinul klinicky relevantní slabě reagující inhibitor, a že zkušenosti s antigenicitou rekombinantního faktoru IX jsou dosud omezené, je třeba u pacientů léčených přípravkem BeneFIX pečlivě sledovat rozvoj inhibitorů faktoru IX, které by měly být titrovány v Bethesda jednotkách pomocí vhodného biologického testu.

Některé odkazy v literatuře prokazují korelaci mezi výskytem inhibitoru faktoru IX a alergickou reakcí. Proto by pacienti trpící alergickými reakcemi měli být vyšetřeni na přítomnost inhibitoru. Je třeba upozornit, že pacientům s inhibitory faktoru IX může hrozit zvýšené riziko vzniku anafylaxe při následnému vystavení faktoru IX. Předběžné informace nasvědčují tomu, že může existovat vztah mezi přítomností významných delečních mutací v genu pro faktor IX a zvýšeným rizikem tvorby inhibitoru a akutních reakcí přecitlivělosti. Pacienty, o kterých je známo, že mají významné deleční mutace v genu pro faktor IX, je nutné pozorně sledovat na výskyt příznaků a symptomů akutních reakcí přecitlivělosti, obzvláště během časných fází iniciální expozice přípravku.

Vzhledem k riziku alergických reakcí u koncentrátů faktoru IX je nutné úvodní podávání faktoru IX, dle uvážení ošetřujícího lékaře, provádět pod lékařským dohledem tam, kde je možné poskytnout adekvátní léčbu alergických reakcí.

Trombóza

Přestože přípravek BeneFIX obsahuje pouze faktor IX, je třeba pamatovat na možné riziko trombózy a diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Vzhledem k tomu, že bylo použití koncentrátů komplexu faktoru IX v minulosti spojováno s rozvojem tromboembolických komplikací, použití přípravků s faktorem IX může být potenciálně nebezpečné u pacientů se známkami fibrinolýzy a u pacientů s diseminovanou intravaskulární koagulací (DIC). Vzhledem k potenciálnímu riziku trombotických komplikací je třeba při podávání tohoto přípravku pacientům s onemocněním jater, po operaci, novorozným dětem, pacientům s rizikem trombotických jevů nebo DIC zahájit klinické sledování časných známek trombotické a konzumpční koagulopatie provedením příslušných biologických testů. V každé z těchto situací je třeba zvážit výhody léčby přípravkem BeneFIX proti riziku uvedených komplikací.

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku BeneFIX kontinuální infuzí nebyly stanoveny (viz také body 4.2 a 4.8). Po podávání přípravku BeneFIX kontinuální infuzí centrálním venózním katetrem (viz také bod 4.8) byly v post-marketingovém období hlášeny trombotické příhody, včetně život ohrožujícího syndromu vena cava superior (SVC) u kriticky nemocných novorozenců.

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční terapie pomocí FIX zvýšit kardiovaskulární riziko.

Nefrotický syndrom

Nefrotický syndrom byl hlášen při pokusech o navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií B s inhibitory faktoru IX a anamnézou alergické reakce. Bezpečnost a účinnost přípravku BeneFIX při indukci imunitní tolerance nebyla stanovena.

Zvláštní populace

Klinické studie zatím neposkytly dostatečné údaje o léčbě přípravkem BeneFIX u dosud neléčených pacientů (DNP).

Obsah sodíku

Po rekonstituci obsahuje přípravek BeneFIX 0,2 mmol sodíku (4,6 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pacienti by mohli dostat více injekčních lahviček v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta a dávkování přípravku BeneFIX. To je třeba vzít v úvahu u pacientů s dietou s nízkým obsahem soli.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravků obsahujících lidský koagulační faktor IX (rDNA) s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Studie reprodukce na zvířatech s faktorem IX nebyly realizovány. Vzhledem ke vzácnosti výskytu hemofilie B u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru IX během těhotenství a kojení. Faktor IX se má proto během těhotenství a kojení použít pouze v případě, je-li jasně indikován.

Účinek přípravku BeneFIX na fertilitu nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek BeneFIX nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Byly pozorovány hypersenzitivní nebo alergické reakce (jež mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodavý pocit v místě infuze, zimnici, prchavé zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, tísnivý pocit na prsou, mravenčení, zvracení, sípot), které se mohou v některých případech rozvinout až do závažné anafylaxe (včetně šoku). V některých případech se tyto reakce rozvinuly až do závažné anafylaxe a vyskytly se v těsné časové souvislosti se vznikem inhibitorů faktoru IX (viz také bod 4.4). Nefrotický syndrom byl hlášen při pokusech o navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií B s inhibitory faktoru IX a anamnézou alergické reakce.

Velmi vzácně byl pozorován vznik protilátek proti křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

U pacientů s hemofilií B může dojít k tvorbě neutralizujících protilátek (inhibitorů) proti faktoru IX. Pokud se takové inhibitory vyskytnou, projeví se tento stav nedostatečnou klinickou odpovědí na léčbu. V takových případech se doporučuje kontaktovat specializované centrum pro hemofiliky.

Existuje potenciální riziko tromboembolických příhod po podání přípravků obsahujících faktor IX, viz bod 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka byla sestavena podle klasifikace orgánových systémů MedDRA (třída orgánového systému a preferovaný termín). Četnosti byly vyhodnoceny podle následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené během klinických studií dříve léčených pacientů a zjištěné během používání po uvedení přípravku na trh. Četnosti vycházejí ze všech nežádoucích příhod vzniklých během léčby s prokázanou kauzalitou ve sloučených klinických studiích s 224 subjekty.

V jednotlivých skupinách četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			Celulitida v místě infuze ^a	
Poruchy krve a lymfatického systému			Inhibice faktoru IX ^b	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita ^c		Anafylaktická reakce*
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^d	Závraťe, dysgeuzie	Somnolence, tremor	
Poruchy oka			Postižení zraku ^e	
Srdeční poruchy			Tachykardie ^f	
Cévní poruchy		Flebitida, prchavé zrudnutí ^g	Hypotenze ^h	Syndrom horní duté žíly ^{i,*} , hluboká žilní trombóza*, trombóza*, tromboflebitida*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel ^j			
Gastrointestinální poruchy		Zvracení, nauzea		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka ^k , kopřivka		
Poruchy ledvin a močových cest			Renální infarkt ^l	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Hrudní dyskomfort ^o , reakce v místě infuze ⁿ , bolest v místě infuze ^m		Nedostatečná odpověď na léčbu*
Vyšetření				Nedostatečná hodnota recovery faktoru IX ^p , *

* Nežádoucí účinek léčivého přípravku zjištěný po jeho uvedení na trh

^a včetně celulitidy

^b tvorba nízkého titru přechodného inhibitoru

^c včetně hypersenzitivity na lék, angioedému, bronchospasmu, sípotu, dyspnoe a laryngospasmu

^d včetně migrény, sinusální bolesti hlavy

^e včetně scintilačního skotomu a rozmazaného vidění

^f včetně zvýšené srdeční frekvence a sinusové tachykardie

Třída orgánového systému	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
^g včetně návalu horka, pocitu horka a teplé kůže ^h včetně sníženého krevního tlaku ⁱ syndrom horní duté žíly (SHDŽ) u kriticky nemocných novorozenců, kteří dostávali kontinuální infuzi přípravku BeneFIX centrálním žilním katetrem ^j včetně produktivního kašle ^k včetně makulózní vyrážky, papulózní vyrážky a makulopapulózní vyrážky ^l rozvinul se u pacienta pozitivního na přítomnost protilátek proti hepatitidě C 12 dnů po podání dávky přípravku BeneFIX na ošetření krvácivé příhody ^m včetně bolesti v místě injekce, nepříjemných pocitů v místě infuze ⁿ včetně pruritu v místě infuze, erytému v místě infuze ^o včetně bolesti na hrudi a tísnivého pocitu na prsou ^p Toto je doslovný výraz. Není k dispozici preferovaný termín dle MedDRA 17.1.				

Popis vybraných nežádoucích účinků

Přecitlivělost/alergické reakce

V případě podezření na hypersenzitivní reakci, u níž se má za to, že souvisí s podáváním přípravku BeneFIX viz body 4.2 a 4.4.

Tvorba inhibitoru

Klinicky relevantní, slabě reagující inhibitor, byl zjištěn u jednoho z 65 pacientů (včetně 9 pacientů účastnících se pouze chirurgické studie) dostávajících přípravku BeneFIX, kteří dříve dostávali přípravky odvozené z plazmy. Tento pacient byl schopen pokračovat v léčbě přípravkem BeneFIX, přičemž se v anamnéze neobjevil nárůst hladin inhibitoru nebo anafylaxe (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

U dětí mohou být alergické reakce častější než u dospělých.

K dispozici nejsou dostatečné údaje k poskytnutí informací o výskytu inhibitorů u DNP (viz též bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování při podávání přípravků obsahujících rekombinantní koagulační faktor IX.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, koagulační faktor IX; ATC kód: B02BD04

Mechanismus účinku

Přípravek BeneFIX obsahuje rekombinantní koagulační faktor IX (nonacog alfa). Rekombinantní koagulační faktor IX je glykoprotein s jedním řetězcem o přibližné molekulové hmotnosti 55 kDa,

kteřý je členem rodiny vitamin K-dependentních koagulačních faktorů typu serinových proteáz. Rekombinantní koagulační faktor IX je léčivý bílkovinný přípravek připravený pomocí rekombinantní DNA, který má strukturální a funkční charakteristiky srovnatelné s endogenním faktorem IX. Faktor IX je aktivován faktorem VII a komplexem tkáňového faktoru vnější cestou, a také faktorem XIa vnitřní cestou koagulace. Aktivovaný faktor IX v kombinaci s aktivovaným faktorem VIII aktivují faktor X. Konečným výsledkem je konverze protrombinu na trombin. Trombin poté konvertuje fibrinogen na fibrin a vzniká krevní sraženina. Aktivita faktoru IX u pacientů trpících hemofilii B chybí nebo je značně snižena a může být nutná substituční terapie.

Farmakodynamické účinky

Hemofilie B je dědičná, na pohlaví vázaná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženou hladinou faktoru IX, jejímž výsledkem je profuzní krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, a to buď spontánně nebo v důsledku náhodného nebo chirurgického poranění. Substituční léčba zvyšuje hladinu faktoru IX v plazmě, a dočasně tak napravuje nedostatek faktoru a sklon ke krvácení.

Pediatrická populace

Analýza účinnosti ve studii 3090A1-301-WW byla založena na 22 vyhodnocovaných pediatrických pacientech v profylaktickém režimu včetně 4 pacientů s léčbou podle potřeby (on-demand), kteří zakrátko přešli na profylaxi. Dva pacienti podstoupili chirurgické procedury (cirkumcize a zavedení port-a-cathu). Analýza bezpečnosti 25 vyhodnocovaných pacientů prokázala očekávaný bezpečnostní profil. Jediný zdokumentovaný závažný nežádoucí účinek související s přípravkem BeneFIX byl hlášen u jediného DNP, u něhož došlo k přecitlivělosti a rozvoji inhibitorů.

Ve dvou otevřených studiích bylo zjištěno, že přípravek BeneFIX lze bezpečně podávat v dávce 100 IU/kg jednou týdně. Avšak poločas přípravku (viz bod 5.2) a omezené farmakokinetické údaje pro režim s podáváním jednou týdně neumožňují doporučit tento režim všeobecně k dlouhodobé profylaxi u pacientů se závažnou hemofilii B.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V randomizované zkřížené farmakokinetické studii bylo prokázáno, že přípravek BeneFIX rekonstituovaný v 0,234% roztoku chloridu sodného je farmakokineticky ekvivalentní dříve prodávanému přípravku BeneFIX (rekonstituovanému sterilní vodou) u 24 dříve léčených pacientů (≥ 12 let) při dávce 75 IU/kg. Dále byly farmakokinetické parametry sledovány u 23 z těchto pacientů po opakovaném podávání přípravku BeneFIX po dobu 6 měsíců a v porovnání se stejnými parametry získanými při počátečním vyhodnocení bylo zjištěno, že zůstávají nezměněné. V tabulce 1 je uvedeno shrnutí farmakokinetických údajů.

Tabulka 1. Odhad farmakokinetických parametrů u přípravku BeneFIX (75 IU/kg) při zahájení studie a v 6. měsíci u dříve léčených pacientů s hemofilii B		
Parametr	Při zahájení studie n = 24 Průměr \pm SD	6. měsíc n = 23 Průměr \pm SD
C_{max} (IU/dl)	54,5 \pm 15,0	57,3 \pm 13,2
AUC_{∞} (IU·h/dl)	940 \pm 237	923 \pm 205
$t_{1/2}$ (h)	22,4 \pm 5,3	23,8 \pm 6,5
CL (ml/h/kg)	8,47 \pm 2,12	8,54 \pm 2,04
Biologická dostupnost (IU/dl na IU/kg)	0,73 \pm 0,20	0,76 \pm 0,18
Zkratky: AUC_{∞} = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase od času nula do nekonečna; C_{max} = maximální koncentrace; $t_{1/2}$ = poločas eliminace z plazmy; CL = clearance; SD = směrodatná odchylka.		

Farmakokinetický model populace byl vytvořen pomocí dat shromážděných od 73 pacientů ve věku 7 měsíců až 60 let. Tabulka 2 ukazuje parametry odhadnuté pomocí finálního dvoukompartimentového modelu. Batolata a děti měly vyšší clearance, větší distribuční objem, kratší poločas eliminace a nižší zotavení (recovery) než dospívající a dospělí. Konečná fáze nebyla jednoznačně pokryta v důsledku nedostatku dat od vyhodnocovaných dětských pacientů mladších 6 let pro období po 24 hodinách.

Tabulka 2. Střední farmakokinetické parametry ± směrodatná odchylka založené na jednotlivých Bayesových odhadech z farmakokinetické analýzy populace					
Věková skupina (roky)	Batolata < 2	Děti 2 až < 6	Děti 6 až < 12	Dospívající 12 až < 18	Dospělí 18 až 60
Počet subjektů	7	16	1	19	30
Clearance (ml/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
V _{ss} (ustálený objem, ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Poločas eliminace (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Biologická dostupnost (IU/dl na IU/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie kancerogenity a účinků na fertilitu a narušení vývoje plodu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharosa

Glycin

Histidin

Polysorbát 80

Rozpouštědlo

Roztok chloridu sodného

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Používejte pouze dodanou infuzní soupravu. Léčba může selhat v důsledku adsorpce faktoru IX na vnitřní povrch některé části infuzního zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Rekonstituovaný přípravek neobsahuje protimikrobní přísadu a má být použit okamžitě, avšak ne později než do 3 hodin po rekonstituci. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 3 hodin při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek v 10 ml injekční lahvičce (sklo typ 1) se zátkou (chlorobutyl) a odtrhávacím uzávěrem (hliník) a 5 ml čirého, bezbarvého rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo typ 1) s pístovou zátkou (bromobutyl), kryt hrotu (bromobutyl) a sterilní adaptér na injekční lahvičku k rekonstituci, sterilní infuzní souprava, dva alkoholem napuštěné tampony, náplast a gázový polštářek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek BeneFIX se podává intravenózní infuzí po rekonstituci lyofilizovaného prášku pro injekční roztok v dodaném rozpouštědle (0,234% vodný roztok chloridu sodného) v předplněné injekční stříkačce (viz bod 3 pokyny k rekonstituci léčivého přípravku uvedené v příbalové informaci).

Přípravek BeneFIX po rekonstituci obsahuje polysorbát-80, o němž je známo, že zvyšuje rychlost extrakce di-(2-ethyl hexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridu (PVC). Toto je třeba vzít v úvahu během přípravy a podávání přípravku BeneFIX. Je důležité, aby byla bedlivě dodržována doporučení uvedená v bodu 4.2.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Protože použití přípravku BeneFIX kontinuální infuzí nebylo hodnoceno, přípravek BeneFIX nesmí být mísen s infuzními roztoky ani nesmí být podán v infuzi.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. srpna 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 20. července 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BeneFIX 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

BeneFIX 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

BeneFIX 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

BeneFIX 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

BeneFIX 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

BeneFIX 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 250 IU nonacogum alfa (cca 50 IU/ml po rekonstituci).

1 injekční lahvička: 500 IU nonacogum alfa (cca 100 IU/ml po rekonstituci).

1 injekční lahvička: 1000 IU nonacogum alfa (cca 200 IU/ml po rekonstituci).

1 injekční lahvička: 1500 IU nonacogum alfa (cca 300 IU/ml po rekonstituci).

1 injekční lahvička: 2000 IU nonacogum alfa (cca 400 IU/ml po rekonstituci).

1 injekční lahvička: 3000 IU nonacogum alfa (cca 600 IU/ml po rekonstituci).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Sacharóza, glycin, histidin, chlorid sodný, polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

1 injekční lahvička s 250 IU látky nonacogum alfa

1 injekční lahvička s 500 IU látky nonacogum alfa

1 injekční lahvička s 1000 IU látky nonacogum alfa

1 injekční lahvička s 1500 IU látky nonacogum alfa

1 injekční lahvička s 2000 IU látky nonacogum alfa

1 injekční lahvička s 3000 IU látky nonacogum alfa

1 předplněná stříkačka s 5 ml rozpouštědla

1 sterilní adaptér na injekční lahvičku k rekonstituci
1 sterilní infuzní souprava
2 alkoholem napuštěné tampony
1 náplast
1 gázový polštářek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, jen pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

K rekonstituci použijte pouze rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce dodávané v krabici.

8. POUŽITELNOST

EXP
Použijte ihned nebo nejpozději do 3 hodin po rekonstituci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

BeneFIX 250 IU prášek pro injekční roztok

BeneFIX 500 IU prášek pro injekční roztok

BeneFIX 1000 IU prášek pro injekční roztok

BeneFIX 1500 IU prášek pro injekční roztok

BeneFIX 2000 IU prášek pro injekční roztok

BeneFIX 3000 IU prášek pro injekční roztok

Nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX)
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Jednorázová injekce

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

Viz štítek na přední straně (č.š., EXP)

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 IU

500 IU

1000 IU

1500 IU

2000 IU

3000 IU

6. JINÉ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

K rekonstituci použijte pouze rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce dodávané v krabičce.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK ROZPOUŠTĚDLA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro BeneFIX

Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Použijte celý obsah.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

Pfizer Europe MA EEIG

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Obsahuje 5 ml sterilního 0,234% roztoku chloridu sodného na injekci.

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

BeneFIX 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek BeneFIX a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek BeneFIX používat
3. Jak se přípravek BeneFIX používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek BeneFIX uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek BeneFIX a k čemu se používá

Přípravek BeneFIX je injekční koagulační faktor IX získávaný rekombinantní DNA technologií. Léčivou látkou přípravku BeneFIX je nonakog alfa. Lidé, kteří se narodili s hemofilií B (Christmasova nemoc), nemají dostatek koagulačního faktoru IX ke kontrole krvácení. Přípravek BeneFIX účinkuje tak, že u pacientů s hemofilií B doplňuje hladinu faktoru IX a umožňuje tak srážení krve.

Přípravek BeneFIX se používá k léčbě a prevenci krvácení u pacientů s hemofilií B (vrozený nedostatek faktoru IX) ve všech věkových skupinách.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek BeneFIX používat

Přípravek BeneFIX nepoužívejte

- jestliže jste alergický(á) na nonakog nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na křeččí proteiny.

Upozornění a opatření

- Před použitím přípravku BeneFIX se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.
- Pokud krvácení neustane podle očekávání, ihned vyhledejte lékaře.

- Alergické reakce jsou možné. Přípravek může obsahovat stopy křeččích proteinů (viz Přípravek BeneFIX nepoužívejte). Při užívání přípravků s faktorem IX, včetně přípravku BeneFIX, došlo v minulosti k anafylaktickým reakcím (závažné alergické reakce) potenciálně ohrožujícím život pacienta. Časně známky alergické reakce zahrnují dechové potíže, dušnost, otok, kopřivku, generalizovanou kopřivku, svědění, tísnivý pocit na prsou, sípot, nízký krevní tlak, rozmazané vidění a anafylaxi (těžká alergická reakce, která může způsobit obtíže při polykání a/nebo dýchání, zrudnutí či otok tváře a/nebo rukou).
- Pokud k alergické či anafylaktické reakci dojde, **ihned zastavte infuzi a spojte se s lékařem či vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc**. V případě závažných alergických reakcí je třeba zvážit alternativní léčbu.
- Protilátky neutralizující aktivitu přípravku (inhibitory) jsou méně častým jevem u pacientů, kteří dříve podstoupili léčbu přípravky obsahující faktor IX. Stejně jako u všech přípravků s faktorem IX byste ale měl(a) být pečlivě sledován(a) na rozvoj inhibitorů faktoru IX po dobu léčení přípravkem BeneFIX.
- Výzkum prokázal souvislost mezi výskytem inhibitoru faktoru IX a alergickými reakcemi. Pokud tedy zaznamenáte alergické reakce, které jsou uvedené výše, měl(a) byste být vyšetřen(a) na přítomnost inhibitoru. Je nutno uvést, že pacientům s inhibitory faktoru IX může hrozit zvýšené riziko vzniku anafylaxe během následující léčby přípravkem BeneFIX.
- Produkce faktoru IX v těle je řízena genem pro faktor IX. U pacientů se specifickou mutací genu faktoru IX, jako je např. významná deleční mutace, je vyšší pravděpodobnost vzniku inhibitoru faktoru IX a/nebo výskytu alergických reakcí. Proto Vás, pokud víte, že máte takovou mutaci, může lékař pozorněji sledovat na výskyt příznaků alergické reakce, zejména když začínáte užívat přípravek BeneFIX poprvé.
- Vzhledem k riziku alergických reakcí u faktoru IX by měl být přípravek BeneFIX podáván v počáteční fázi pod lékařským dozorem, aby byla poskytnuta vhodná léčba v případě alergických reakcí.
- I v nepřítomnosti inhibitoru faktoru IX však mohou být zapotřebí vyšší dávky přípravku BeneFIX, než bylo zapotřebí pro jiné plazmatické deriváty faktoru IX dříve podávané. Je tedy nutné pečlivě sledovat plazmatickou aktivitu faktoru IX (která měří schopnost Vaší krve vytvářet krevní sraženiny) a provést přiměřenou úpravu dávky. Pokud se krvácení s podáním doporučené dávky neupraví, kontaktujte lékaře.
- Pokud trpíte onemocněním jater nebo onemocněním srdce nebo jste v nedávné době podstoupil(a) operaci, hrozí Vám zvýšené riziko tvorby krevních sraženin.
- Porucha funkce ledvin (nefrotický syndrom) byla hlášena po podání vysokých dávek faktoru IX u pacientů s hemofilií B, inhibitorem faktoru IX a anamnézou alergických reakcí.
- Klinické studie zatím neposkytly dostatečné údaje o léčbě přípravkem BeneFIX u dosud neléčených pacientů (pacienti, kteří nebyli nikdy dříve léčeni infuzí faktoru IX).
- Při každém použití přípravku BeneFIX se doporučuje zaznamenat název a číslo šarže přípravku. Můžete použít odlepovací štítky na injekční lahvičce ke zdokumentování čísla šarže ve svém deníku nebo ke hlášení jakýchkoli nežádoucích účinků.

Další léčivé přípravky a přípravek BeneFIX

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, můžete používat přípravek BeneFIX pouze podle konkrétních pokynů lékaře. Není známo, zda může podávání přípravku BeneFIX těhotným ženám způsobit poškození nenarozeného dítěte. Lékař Vám může poradit, abyste léčbu přípravkem BeneFIX přerušila, pokud kojíte či otěhotníte.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek BeneFIX nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek BeneFIX obsahuje sodík

Po rekonstituci obsahuje přípravek BeneFIX 0,2 mmol sodíku (4,6 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. V závislosti na tělesné hmotnosti a dávce přípravku BeneFIX byste však mohl(a) dostat více injekčních lahviček. To je třeba vzít v úvahu, pokud máte dietu s nízkým obsahem soli.

3. Jak se přípravek BeneFIX používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

O dávce přípravku BeneFIX, kterou dostanete, rozhodne lékař. Dávka a délka léčby závisí na Vaší specifické potřebě náhradní léčby faktorem IX, a jak rychle Vaše tělo spotřebovává faktor IX, tyto údaje musí být pravidelně kontrolovány. Pokud jste vyměnil(a) přípravek obsahující faktor IX derivovaný z plazmy za přípravek BeneFIX, můžete pozorovat rozdíl v dávce, kterou dostáváte.

Lékař může během léčby rozhodnout o změně dávky přípravku BeneFIX.

Rekonstituce a podávání léku

Níže uvedené postupy mají sloužit jako návod při rekonstituci a podávání přípravku BeneFIX. Pacienti musí dodržovat konkrétní postup určený jejich lékařem.

Přípravek BeneFIX se podává nitrožilní (i.v.) infuzí po rekonstituci prášku pro injekční roztok přiloženým rozpouštědlem (roztoku chloridu sodného) v předplněné injekční stříkačce.

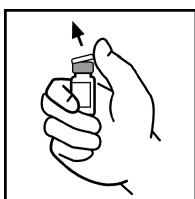
Před následujícími kroky si vždy umyjte ruce. Při rekonstituci přípravku pracujte asepticky (tj. dbejte na čistotu a zamezení choroboplodných zárodků).

Rekonstituce léku:

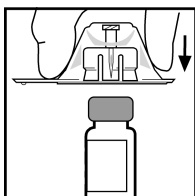
Přípravek BeneFIX se po rekonstituci ve sterilním rozpouštědle na injekci podává nitrožilní (i.v.) infuzí.

1. Lyofilizovaný (vysušený mrazením) přípravek BeneFIX v předplněné injekční stříkačce nechte zahřát na pokojovou teplotu.

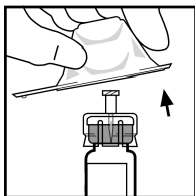
2. Sejměte pojistný plastový kryt z injekční lahvičky přípravku BeneFIX a odkryjte tak centrální část gumové zátky.



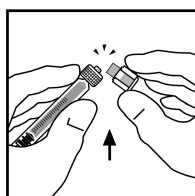
3. Otřete horní část lahvičky dodaným tamponem namočeným v alkoholu, či použijte jiný antiseptický roztok a nechte zaschnout. Po očištění se nedotýkejte rukou pryžové zátky a dbejte, aby se zátka nedotkla žádného povrchu.
4. Sejměte kryt z plastické hmoty z průhledného adaptéru injekční lahvičky. Nevytahujte adaptér z obalu.
5. Postavte injekční lahvičku na plochý rovný povrch. Držte adaptér v obalu a současně jej umístěte na lahvičku. Stlačte pevně dolů, až adaptér zapadne do místa na vrchu lahvičky s hrotem adaptéru, pronikajícím zátkou lahvičky.



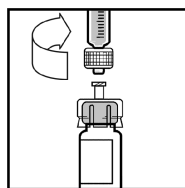
6. Odstraňte obal z adaptéru a zlikvidujte obal.



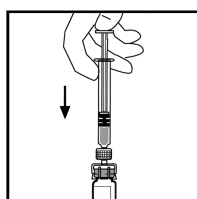
7. Pevným tlačáním a otáčením připojte píst s táhlem k injekční stříkačce s rozpouštědlem.
8. Odlomte plastový konec krytu ze stříkačky s ředidlem tak, že zlomíte perforaci krytu. Toho dosáhnete kýváním krytu nahoru a dolů až do zlomení perforace. Nedotýkejte se vnitřku krytu nebo konce stříkačky. Možná budete muset kryt znovu nasadit na původní místo (pokud rozpuštěný roztok nebude okamžitě podán), proto si jej položte vedle otočený odlomenou částí nahoru.



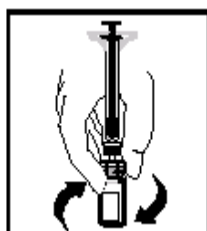
9. Postavte injekční lahvičku na plochý rovný povrch. Spojte injekční stříkačku s ředidlem s adaptérem vložením konce injekční stříkačky do otvoru adaptéru. Za stálého tlaku a otáčení stříkačky ve směru hodinových ručiček, až je spoj pevný.



10. Pomalu tlačte na táhlo pístu, až injikujete všechno rozpouštědlo do injekční lahvičky přípravku BeneFIX.



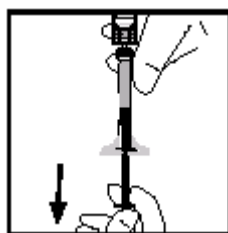
11. S injekční stříkačkou stále spojenou s adaptérem jemně otáčejte až do úplného rozpuštění prášku.



12. Finální roztok má být před podáním vizuálně zkontrolován na přítomnost jemných částic. Roztok by měl být čirý a bezbarvý.

Poznámka: Pokud na infuzi použijete více než jednu injekční lahvičku přípravku BeneFIX, každá injekční lahvička by měla být rekonstituována podle předcházejících pokynů. Stříkačka s ředidlem se má odstranit, zatímco adaptér injekční lahvičky má zůstat na svém místě a ke stažení rekonstituovaného obsahu každé jednotlivé injekční lahvičky může být použita samostatná velká stříkačka Luer (zařízení, které spojuje injekční stříkačku s injekční lahvičkou).

13. Přesvědčte se, že táhlo pístu stříkačky je úplně stlačeno a obraťte lékovku dnem vzhůru. Pomalu natáhněte roztok do stříkačky.



14. Odpojte injekční stříkačku od adaptéru injekční lahvičky jemným tahem a otáčením stříkačky ve směru hodinových ručiček. Zlikvidujte injekční lahvičku s připojeným adaptérem.

Poznámka: Když nepoužijete roztok ihned, nasad'te opatrně na stříkačku kryt. Nedotýkejte se konce injekční stříkačky ani vnitřku krytu.

Přípravek BeneFIX je třeba podat okamžitě nebo do 3 hodin po rekonstituci. Rekonstituovaný roztok lze před podáním uchovávat při pokojové teplotě.

Podávání (intravenózní injekce)

Přípravek BeneFIX se podává přiloženou předplněnou injekční stříkačkou s rozpouštědlem nebo jedinou jednorázovou sterilní plastovou stříkačkou s kónusem luer. Rozpuštěný přípravek z injekční lahvičky se nasaje pomocí adaptéru na injekční lahvičku.

Přípravek BeneFIX musí být podán intravenózně v průběhu několika minut. Váš lékař může změnit rychlost infuze tak, aby byla infuze pohodlnější.

Použití přípravku BeneFIX v kontinuální infuzi nebylo hodnoceno, proto se přípravek BeneFIX nesmí mísit s infuzními roztoky a ani podávat v infuzi.

Veškeré nespotřebované roztoky, prázdné injekční lahvičky a použité jehly a stříkačky před vhozením do odpadu zabalte, aby nedošlo k poranění jiných osob.

Některé zdroje uvádějí, že při podávání přípravku BeneFIX docházelo v hadičce/stříkačce ke shlukování (aglutinaci) červených krvinek. Ve spojitosti s tímto jevem nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. K minimalizaci možnosti shlukování červených krvinek je důležité omezit množství krve, které se vrací do hadičky. Krev se nemá dostat do stříkačky. Pokud dojde ke shlukování červených krvinek v hadičce/stříkačce, zlikvidujte veškerý materiál (hadičku, stříkačku a roztok přípravku BeneFIX) a pokračujte v podávání s novým balením.

Jestliže jste použil(a) více přípravku BeneFIX, než jste měl(a)

Pokud jste podal(a) více přípravku BeneFIX, než Vám lékař doporučil, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek BeneFIX

Nepřestávejte používat přípravek BeneFIX bez konzultace s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přecitlivělost/alergické reakce

Při používání přípravku BeneFIX se mohou objevit alergické reakce přecitlivělosti. Tyto reakce mohou zahrnovat otok obličeje nebo hrdla, pálení a bodavý pocit v místě infuze, zimnici, prchavé zrudnutí, svědění, bolest hlavy, kopřivku, nízký krevní tlak, letargii, pocit na zvracení, neklid, zrychlený tep, tísnivý pocit na prsou, mravenčení, zvracení a sípání. V některých případech vyústily tyto reakce až v závažnou anafylaxi. K alergickým reakcím došlo v těsné spojitosti s rozvojem inhibitoru faktoru IX (viz také „Upozornění a opatření“).

Tyto reakce mohou potenciálně ohrozit život pacienta. Pokud k alergické / anafylaktické reakci dojde, **ihned zastavte infuzi a spojte se ihned se svým lékařem či vyhledejte neodkladnou lékařskou**

pomoc. Potřebná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucích účinků (viz také „Upozornění a opatření“).

Tvorba inhibitoru

U pacientů s hemofilií B se mohou vytvořit neutralizující protilátky (inhibitory) proti faktoru IX. Pokud se takové inhibitory vytvoří, příznakem může být nárůst množství přípravku BeneFIX obvykle nutného k léčbě krvácení a/nebo pokračující krvácení po léčbě. V takových případech se doporučuje kontaktovat specializované centrum pro hemofiliky. Váš lékař Vás může chtít monitorovat s ohledem na tvorbu inhibitoru (viz „Upozornění a opatření“).

Porucha funkce ledvin byla hlášena po podání vysokých dávek faktoru IX odvozeného z plazmy, který měl navodit imunitní toleranci u pacientů s hemofilií B, inhibitorem faktoru IX a anamnézou alergických reakcí (viz také „Upozornění a opatření“).

Trombotické příhody

Přípravek BeneFIX může zvýšit riziko trombózy (abnormální krevní sraženina) ve Vašem těle, pokud máte rizikové faktory pro rozvoj krevních sraženin, včetně dlouhodobě zavedeného žilního katétru. Při podávání přípravku BeneFIX kontinuální infuzí centrálním žilním katetrem byly hlášeny závažné příhody krevních sraženin, včetně život ohrožujících krevních sraženin u kriticky nemocných novorozenců. Byly hlášeny případy periferní tromboflebitidy (zánět žil) (bolest a zčervenání žil) a hluboké žilní trombózy (krevní sraženiny v končetinách); ve většině těchto případů byl přípravek BeneFIX podáván kontinuální infuzí, což je nepovolený způsob podání.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10)

- bolest hlavy
- kašel
- horečka

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- přecitlivělost / alergické reakce
- zimnice, změny chuti
- zánět žil (bolest a zčervenání žil), prchavé zrudnutí
- zvracení, pocit na zvracení
- vyrážka, kopřivka
- nepříjemné pocity na hrudi (včetně bolesti na hrudi)
- reakce v místě infuze (včetně svědění a zarudnutí v místě infuze), bolest a nepříjemné pocity v místě infuze

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- vytvoření neutralizujících protilátek (inhibitory)
- celulitida v místě infuze (bolest a zčervenání kůže)
- ospalost, třes
- postižení zraku (včetně rozmazaného vidění, vidění teček/světél)
- zrychlený tep, nízký krevní tlak
- infarkt ledvin (přerušování krevního zásobení ledvin)

Nežádoucí účinky s neznámou četností (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- anafylaktická reakce
- trombotické příhody (abnormální krevní sraženiny)

- nedostatečná odpověď na léčbu (neschopnost zastavit nebo zabránit krvácení)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek BeneFIX uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek BeneFIX musí být uchováván při teplotě do 30 °C a musí být použit do uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.

Chraňte před mrazem, aby se předešlo poškození předplněné injekční stříkačky.

Rekonstituovaný roztok použijte ihned nebo do 3 hodin.

Nepoužívejte přípravek BeneFIX, pokud si všimnete, že roztok není čirý nebo bezbarvý.

K rekonstituci a podávání léku použijte pouze předplněnou injekční stříkačku přibalenu v krabici. K podání je možno použít jiné jednorázové injekční stříkačky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek BeneFIX obsahuje

- Léčivou látkou je nonakogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Jedna injekční lahvička přípravku BeneFIX obsahuje nominálně 250, 500, 1000, 1500, 2000 nebo 3000 IU látky nonakogum alfa.
- Dalšími složkami jsou sacharosa, glycin, histidin a polysorbát 80. K rekonstituci je též přiloženo rozpouštědlo (0,234 % roztok chloridu sodného).
- Po rekonstituci v dodaném rozpouštědle (0,234 % roztok chloridu sodného) jedna injekční lahvička obsahuje 50, 100, 200, 300, 400 nebo 600 IU/ ml (viz. Tab. 1).

Tabulka 1. Síla přípravku BeneFIX na ml připraveného roztoku

Množství BeneFIXu v injekční lahvičce	Množství BeneFIXu na 1 ml připraveného injekčního roztoku
250 IU	50 IU
500 IU	100 IU
1000 IU	200 IU
1500 IU	300 IU

2000 IU	400 IU
3000 IU	600 IU

Jak přípravek BeneFIX vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek BeneFIX se dodává jako prášek pro injekční roztok ve skleněné lahvičce a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce.

Balení obsahuje:

- Jednu injekční lahvičku s práškem BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 nebo 3000 IU
- Jednu předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem, 5 ml 0,234% roztoku chloridu sodného na injekci k rekonstituci s jedním pístovým táhlem
- Jeden sterilní adaptér na injekční lahvičku k rekonstituci
- Jednu sterilní infuzní soupravu
- Dva alkoholem napuštěné tampony
- Jednu náplast
- Jeden gázový polštářek

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas
Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti
filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.