

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BeneFIX 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
BeneFIX 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
BeneFIX 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
BeneFIX 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
BeneFIX 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
BeneFIX 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

BeneFIX 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter opløsning i de medfølgende 5 ml (0,234%) natriumchloridinjektionsvæske indeholder 1 ml cirka 50 IE nonacog alfa.

BeneFIX 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter opløsning i de medfølgende 5 ml (0,234%) natriumchloridinjektionsvæske indeholder 1 ml cirka 100 IE nonacog alfa.

BeneFIX 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 1000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter opløsning i de medfølgende 5 ml (0,234%) natriumchloridinjektionsvæske indeholder 1 ml cirka 200 IE nonacog alfa.

BeneFIX 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 1500 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter opløsning i de medfølgende 5 ml (0,234%) natriumchloridinjektionsvæske indeholder 1 ml cirka 300 IE nonacog alfa.

BeneFIX 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 2000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter opløsning i de medfølgende 5 ml (0,234%) natriumchloridinjektionsvæske indeholder 1 ml cirka 400 IE nonacog alfa.

BeneFIX 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder nominelt 3000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter opløsning i de medfølgende 5 ml (0,234%) natriumchloridinjektionsvæske indeholder 1 ml cirka 600 IE nonacog alfa

Styrken (IE) er bestemt ved anvendelse af et-trins koagulationstesten i den europæiske farmakopé. Den specifikke aktivitet af BeneFIX er mindst 200 IE/mg protein.

BeneFIX indeholder rekombinant koagulationsfaktor IX (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa er et oprenset protein, som har 415 aminosyrer i en enkelt kæde. Det har en primær aminosyresekvens, som er sammenlignelig med Ala¹⁴⁸ allel form af plasmafremstillet faktor IX, og de post-translationelle modifikationer af det rekombinante molekyle ser ud til at være forskellige fra dem med det plasmafremstillede molekyle. Rekombinant koagulationsfaktor IX er et glykoprotein som er udskilt fra genetisk fremstillede pattedyrsceller fra en kinesisk hamsteræggestok (CHO) cellelinje.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvidt/næsten hvidt pulver og klar og farveløs solvens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af og profylaktisk mod blødninger hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel).

BeneFIX kan anvendes til alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør gennemføres under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Monitorering under behandling

Under behandlingen tilrådes det at bestemme niveauet af faktor IX med passende intervaller for at fastlægge dosis, og hvor hyppigt infusionen skal gentages. Enkelte patienter kan afvige i deres respons over for faktor IX og udvise forskellige halveringstider og bedringsrater. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige og overvægtige personer. Især ved større kirurgiske indgreb er præcis monitorering af substitutionsbehandling med koagulationsanalyse (plasma faktor IX-aktivitet) absolut nødvendig.

Når der anvendes en *in vitro* tromboplastintid (aPTT)-baseret et-trins koagulationstest til at bestemme faktor IX-aktiviteten i patienternes blodprøver, kan resultaterne for plasma faktor IX-aktivitet være betydeligt påvirket af både typen af aPTT-reagens og af referencestandard, der anvendes til analysen. Dette er især af betydning, når laboratoriet og/eller de reagenser, der anvendes i analysen, skiftes.

Dosering

Dosis og varighed af substitutionssbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af faktor IX-manglen, af blødningens lokalisering og udbredelsen samt patientens kliniske tilstand.

Antallet af indgivne enheder faktor IX er udtrykt i internationale enheder (IE), som har relation til den gældende WHO standard for faktor IX-produkter. Faktor IX-aktivitet i plasma er udtrykt enten som en procent (relativt til normal human serum) eller i internationale enheder (relativt til en international standard for faktor IX-plasma).

En international enhed (IE) af faktor IX-aktivitet er ækvivalent med mængden af faktor IX i én ml normalt humant plasma.

Behovsbehandling

Beregning af den nødvendige dosis BeneFIX kan baseres på den erfaring, at én enhed af faktor IX-aktivitet per kg legemsvægt forventes at forøge det cirkulerende niveau af faktor IX med et gennemsnit på 0,8 IE/dl (interval fra 0,4 til 1,4 IE/dl) hos patienter ≥ 12 år (se pkt. 5.2).

De krævede doser bestemmes ved anvendelse af følgende formel:

Antal krævede Faktor IX IE	=	legemsvægt (kg)	x	ønsket faktor IX-forøgelse (%) eller (IE/dl)	x	reciproke værdi af fundne genfinding
----------------------------	---	-----------------	---	--	---	--------------------------------------

Eksempel: For at opnå en genfindning på 0,8 IE/dl faktor IX, så:

Antal krævede Faktor IX IE	=	legemsvægt (kg)	x	ønsket faktor IX-forøgelse (%) eller (IE/dl)	x	1,3 IE/kg
----------------------------	---	-----------------	---	--	---	-----------

Den dosis, der indgives, og administrationshyppigheden skal altid tilpasses den kliniske effekt i det enkelte tilfælde.

I tilfælde af følgende blødningsepisoder bør faktor IX-aktiviteten ikke falde under de opgivne plasma aktivitetsniveauer (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende doseringsskema kan anvendes som vejledning ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad/Type kirurgisk procedure	Krævet faktor IX-niveau (%) eller (IE/dl)	Dosisfrekvens (timer)/Behandlingens varighed (dage)
Blødning		
Tidlige hæmartroser, muskulær blødning eller oral blødning	20-40	Gentag hver 24. time. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden indikeret ved smerte er faldet til ro, eller heling er opnået.
Kraftigere hæmartroser, muskulær blødning eller hæmatom	30-60	Gentag infusion hver 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut skavank er faldet til ro.
Livstruende blødninger	60-100	Gentag infusion hver 8. til 24. time, indtil faren er overstået.
Kirurgi		
Mindre: Inklusiv tandudtrækning	30-60	Hver 24. time mindst 1 døgn, indtil heling er opnået.
Større	80-100 (præ- og postoperativt)	Gentagen infusion hver 8. til 24. time indtil tilstrækkelig sårheling, derefter behandling i mindst yderligere 7 dage for at opretholde en faktor IX-aktivitet på 30% til 60% (IE/dl)

Profylakse

BeneFIX kan gives som langtidsforebyggelse til patienter med hæmofili B. I et klinisk studie for rutinemæssig sekundær forebyggelse var den gennemsnitlige dosis for tidligere behandlede patienter (PTP) 40 IE/kg (interval 13 til 78 IE/kg) med intervaller på 3 til 4 dage.

I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere doseringsintervaller eller højere doser være nødvendige.

Pædiatrisk population

Der er begrænset dokumentation for behovsbehandling og kirurgi hos pædiatriske patienter under 6 år, der er i behandling med BeneFIX.

Den gennemsnitlige profylaktiske dosis var 63,7 (± 19,1) IE/kg med intervaller på 3-7 dage. Hos yngre patienter kan kortere doseringsintervaller eller højere doser være nødvendige. Faktor IX-forbruget til rutinemæssig profylakse hos 22 evaluerbare patienter var 4607 (± 1849) IE/kg pr. år og 378 (± 152) IE/kg pr. måned.

Omhyggelig monitorering af faktor IX-plasma-aktivitet bør udføres efter kliniske retningslinjer så vel som beregning af farmakokinetiske parametre som genfindning og halveringstid med henblik på passende dosisjustering.

Eldre population

Kliniske studier med BeneFIX inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal forsøgspersoner på 65 år og derover til at bestemme, hvorvidt de reagerer forskelligt fra yngre forsøgspersoner. Som for alle andre patienter, som får BeneFIX, skal dosis for ældre patienter individualiseres.

Administration

BeneFIX indgives ved intravenøs infusion efter opløsning af det frysetørrede pulver i 0,234% natriumchloridinjektionsvæske (se pkt. 6.6).

BeneFIX bør indgives med en lav infusionshastighed. I de fleste tilfælde blev der anvendt en infusionshastighed på op til 4 ml pr. minut. Indgivelseshastigheden bør bestemmes ud fra patientens velbefindende.

Hvis der opstår en formodet overfølsomhedsreaktion, som menes at være relateret til indgivelsen af BeneFIX, skal infusionshastigheden reduceres, eller infusionen skal afbrydes (se pkt. 4.4 og 4.8).

Agglutination af røde blodceller i slanger/sprøjter

Der har været rapporter om agglutination af røde blodceller i slangen/sprøjten i forbindelse med indgivelse af BeneFIX. Der har ikke været rapporteret bivirkninger i forbindelse med denne iagttagelse. For at mindske risikoen for agglutination er det vigtigt at begrænse mængden af blod i slangen. Der må ikke komme blod i sprøjten. Hvis der observeres agglutination af røde blodceller i slangen/sprøjten, kasseres alt dette materiale (slange, sprøjte og BeneFIX-injektionsvæske), og der fortsættes med indgivelse af en ny pakning.

Kontinuerlig infusion

Indgivelse ved kontinuerlig infusion er ikke godkendt og bør ikke anvendes (se også pkt. 4.4 og 6.6).

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt allergisk reaktion over for hamsterproteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

For at dokumentere batchnummeret kan patienterne fastgøre en af de aftagelige etiketter fra hætteglasset i deres kalender eller i en bivirkningsindberetning.

Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner er mulige med BeneFIX. Præparatet indeholder spor af hamsterprotein. Mulige livstruende anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner er forekommet med faktor-IX produkter, inklusive BeneFIX. Patienterne skal informeres om, at hvis der opstår symptomer på overfølsomhed, skal indgivelsen af lægemidlet straks stoppes og lægen kontaktes. Patienterne bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner inklusive besværet vejrtrækning, kortåndethed, hævelse, nældefeber, generaliseret urticaria, kløe, tæthed i brystet, bronkospasme, laryngospasme, hiven efter vejret, for lavt blodtryk, sløret syn og anafylaksi.

I nogle tilfælde har disse reaktioner udviklet sig til alvorlig anafylaksi. I tilfælde af shock skal de almindelige medicinske standarder for behandling af chok følges. I tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner bør alternative hæmostatiske tiltag overvejes.

Inhibitorer

Inhibitorer er en ikke almindelig hændelse hos tidligere behandlede patienter (PTP'er), som får produkter indeholdende faktor IX. Eftersom en PTP'er behandlet med BeneFIX, udviklede en klinisk relevant svagt reagerende inhibitor i et klinisk studie og fordi erfaringen med rekombinant faktor IX's antigenicitet er begrænset, skal patienter i BeneFIX-behandling nøje monitoreres for udviklingen af faktor IX-inhibitorer, som bør titreres i Bethesda enheder ved anvendelse af passende biologisk test.

Der har været rapporter i litteraturen, som viser en korrelation mellem forekomsten af faktor IX-inhibitor og allergiske reaktioner. Derfor skal patienter, der har haft allergiske reaktioner, undersøges for tilstedeværelsen af en inhibitor. Det skal bemærkes, at patienter med faktor IX-inhibitor kan have en forøget risiko for anafylaksi med efterfølgende indvirkning fra faktor IX. Præliminære oplysninger tyder på, at der kan være en sammenhæng mellem tilstedeværelsen af omfattende deletionsmutationer i en patients faktor IX-gen og en øget risiko for inhibitor dannelse og for akutte overfølsomhedsreaktioner. Patienter, der vides at have omfattende deletionsmutationer i faktor IX-genet, bør observeres tæt for tegn og symptomer på akutte overfølsomhedsreaktioner specielt i de tidlige faser af førstegangseksposition for produktet.

På grund af risikoen for allergiske reaktioner med faktor IX-koncentrater, bør den første indgivelse af faktor IX, i henhold til den behandelende læges bedømmelse, udføres under medicinsk overvågning, hvor der kan gives forsvarlig medicinsk behandling af allergiske reaktioner.

Trombose

Selvom BeneFIX kun indeholder faktor IX, bør risikoen for tromboser og dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) erkendes. Da anvendelse af faktor IX-komplekskoncentrater har været historisk forbundet med udviklingen af tromboemboliske komplikationer, kan anvendelsen af præparater, der indeholder faktor IX, være potentielt risikabelt hos patienter med tegn på fibrinolyse og hos patienter med DIC. På grund af den potentielle risiko for trombotiske komplikationer skal der iværksættes klinisk overvågning for tidlige tegn på trombotisk koagulopati og DIC med passende biologisk test, ved indgivelse af dette produkt til patienter med leversygdom, til patienter postoperativt, til nyfødte eller til patienter med risiko for trombotisk fænomen eller DIC. I hver af disse situationer bør fordelene ved behandling med BeneFIX afvejes imod risikoen for komplikationer.

Sikkerhed og effekt af BeneFIX ved kontinuerlig infusion er ikke fastslået (se også pkt. 4.2 og 4.8). Der har efter markedsføring været indberetninger om trombotiske hændelser, herunder livstruende vena cava superior syndrom hos kritisk syge nyfødte børn, som fik kontinuerlig infusion af BeneFIX gennem et centralt venekateter (se også pkt. 4.8).

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med BeneFIX øge den kardiovaskulære risiko.

Nefrotisk syndrom

Nefrotisk syndrom har været rapporteret efter forsøg på at fremkalde immuntolerance hos hæmofili B patienter med faktor IX-inhibitorer og en anamnese med allergisk reaktion. Sikkerhed og effekt ved anvendelse af BeneFIX til immuntolerance induktion er ikke fastlagt.

Særlige patientpopulationer

Der er ikke opnået tilstrækkelige resultater fra kliniske studier med behandling af tidligere ubehandlede (PUP'er) med BeneFIX.

Natriumindhold

Efter rekonstitution indeholder BeneFIX 0,2 mmol natrium (4,6 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Afhængigt af patientens legemsvægt og doseringen af BeneFIX kan patienterne få flere hætteglas. Dette bør tages i betragtning, hvis patienten skal have diæt med lavt natriumindhold.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret om interaktioner mellem præparater med human koagulationsfaktor IX (rDNA) og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Reproduktionsforsøg med dyr har ikke været udført med faktor IX. Baseret på den sjældne forekomst af hæmofili B hos kvinder er erfaring med hensyn til brug af faktor IX under graviditet og amning ikke tilgængelig. Derfor bør faktor IX udelukkende anvendes under graviditet og amning, hvis det er klart indiceret.

Virkning af BeneFIX på fertilitet er ikke klarlagt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

BeneFIX påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil

Der er observeret overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan inkludere angioødem, brænden og svien på infusionsstedet, kuldegysninger, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, sløvhed, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning og hvæsende vejrtrækning), og i nogle tilfælde kan de udvikle sig til svær anafylaksi (inklusive anafylaktisk shock). I nogle tilfælde har disse reaktioner udviklet sig til svær anafylaksi, og de er forekommet i tæt tidsmæssig forbindelse med udvikling af faktor IX-inhibitorer (se også pkt. 4.4). Nefrotisk syndrom har været rapporteret efter forsøg på at fremkalde immuntolerance hos hæmofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer og en anamnese med allergiske reaktioner.

Der er meget sjældent observeret udvikling af antistoffer mod hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner.

Patienter med hæmofili B kan måske udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod faktor IX. Hvis sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden manifestere sig som et utilstrækkeligt klinisk respons. I sådanne tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Der er en potentiel risiko for tromboemboliske episoder efter administration af faktor IX-præparater, se pkt. 4.4.

Skema over bivirkninger

I nedenstående skema er alle bivirkninger anført i henhold til MedDRA-organklassesystemet (SOC og på niveauet for foretrukne termer). Hyppigheden er vurderet i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Skemaet viser bivirkninger, som blev rapporteret i kliniske studier med tidligere behandlede patienter, og bivirkninger, som blev identificeret efter markedsføring. Hyppighederne er baseret på alle opståede bivirkninger med kausal sammenhæng med behandlingen i de samlede kliniske forsøg med i alt 224 deltagere.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Hypighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme			Cellulitis på infusionsstedet ^a	
Blod og lymfesystem			Faktor IX-hæmning ^b	
Immunsystemet		Overfølsomhed ^c		Anafylaktisk reaktion*
Nervesystemet	Hovedpine ^d	Svimmelhed; dysgeusi	Søvnighed; tremor	
Øjne			Synsnedsættelse ^e	
Hjerte			Takykardi ^f	
Vaskulære sygdomme		Flebit; ansigtsrødme ^g	Hypotension ^h	Vena cava superior-syndrom ^{i,*} ; dyb venetrombose*; trombose*; tromboflebit*
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste ^j			
Mave-tarm-kanalen		Opkastning; kvalme		
Hud og subkutane væv		Udslæt ^k ; urticaria		
Nyrer og urinveje			Nyreinfarkt ^l	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Ubehag i brystet ^o ; reaktion på infusionsstedet ⁿ ; smerter på infusionsstedet ^m		Utilstrækkeligt terapeutisk respons*
Undersøgelser				Utilstrækkelig faktor IX-bedringsrate ^p . *

* Bivirkning identificeret efter markedsføringen

^a Inklusive cellulitis

^b Forbigående dannelse af lav-titer-inhibitor

^c Inklusive lægemiddeloverfølsomhed, angioødem, bronkospasme, hvæsende vejrtrækning, dyspnø og laryngospasme

^d Inklusive migræne, sinushovedpine

^e Inklusive flimreskotom og sløret syn

^f Inklusive hjertefrekvens, sinustakykardi

^g Inklusive hedetur, varmfølelse, varm hud

^h Inklusive nedsat blodtryk

ⁱ Vena cava superior-syndrom hos kritisk syge nyfødte børn, mens de fik kontinuerlig infusion af BeneFIX gennem et centralt venekateter

^j Inklusive produktiv hoste

^k Inklusive makuløst udslæt, papuløst udslæt, makulopapuløst udslæt

^l Udviklet hos en patient med positive antistoffer mod hepatitis C 12 dage efter en dosis BeneFIX mod en blødningsepisode.

^m Inklusive smerter på injektionsstedet, ubehag på infusionsstedet

ⁿ Inklusive pruritus på infusionsstedet, erytem på infusionsstedet

^o Inklusive brystsmerter og trykken for brystet

^p Dette er en direkte oversat term. Der kunne ikke hentes nogen MedDRA 17.1 foretrukket term.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed/allergiske reaktioner

Hvis der opstår en formodet overfølsomhedsreaktion, som menes at være relateret til indgivelsen af BeneFIX, se pkt. 4.2 og 4.4.

Inhibitorudvikling

En klinisk relevant svagt reagerende inhibitor blev fundet hos 1 ud af 65 BeneFIX patienter (heriblandt 9 patienter, som kun deltog i kirurgisk indgreb-studiet), som tidligere havde modtaget plasmafremstillede præparater. Denne patient var i stand til at fortsætte behandlingen med BeneFIX uden nogen stigning af inhibitor eller anafylaksi i anamnesen (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Allergiske reaktioner kan forekomme hyppigere hos børn end hos voksne.

Der er utilstrækkelige data til at give information om forekomst af inhibitorer hos PUP'er (se også pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor IX-præparater.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antihæmoragisk koagulationsfaktor IX, ATC-kode: B02BD04

Virkningsmekanisme

BeneFIX indeholder rekombinant koagulationsfaktor IX, (nonacog alfa). Rekombinant koagulationsfaktor IX er et enkeltkædet glykoprotein med en molekylemasse på cirka 55.000 Daltons som er en del af serin protease familien af vitamin K afhængige koagulationsfaktorer. Rekombinant koagulationsfaktor IX er terapeutisk et rekombinant DNA-baseret protein, som har strukturelle og funktionelle karakteristika sammenlignelige med endogen faktor IX. Faktor IX aktiveres af faktor VII/vævsfaktor kompleks i "extrinsic pathway" så vel som faktor XIa i "intrinsic coagulation pathway". Aktiveret faktor IX i kombination med aktiveret faktor VIII aktiverer faktor X. Dette resulterer til slut i omdannelsen af prothrombin til thrombin. Thrombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin og et koagel dannes. Faktor IX-aktivitet mangler eller er i høj grad reduceret hos patienter med hæmofili B, og substitutionsterapi kan være nødvendig.

Farmakodynamisk virkning

Hæmofili B er en kønsrelateret arvelig forstyrrelse af blodkoagulation som følge af mindskede niveauer af faktor IX og resulterer i store blødninger i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som resultat af ulykker eller kirurgisk indgreb. Ved erstatningsterapi forøges plasmaniveauerne af faktor IX, som således muliggør midlertidig korrektion af faktormangelen og korrektion af blødningstendenserne.

Pædiatrisk population

Effektanalysen i studie 3090A1-301-WW var baseret på 22 evaluerbare pædiatriske patienter i forebyggende behandling, inklusive 4 behovsbehandlede patienter, der en kort overgang også var i

forebyggende behandling. 2 patienter blev opereret (omskæring og indsættelse af centralt venekateter). En analyse af sikkerheden hos 25 patienter viste en sikkerhedsprofil som forventet. Den eneste dokumenterede alvorlige bivirkning relateret til BeneFIX sås hos den eneste PUP, der var inkluderet i studiet, og var overfølsomhed og udvikling af inhibitorer.

I to åbne studier fandt man, at det var sikkert at administrere BeneFIX 100 IE/kg en gang ugentligt. Præparatets halveringstid (se pkt. 5.2) og de begrænsede data fra farmakokinetiske studier med regimet en gang ugentligt tillader imidlertid ikke, at dette regime anbefales generelt til langtidsprofylakse hos patienter med svær hæmofili B.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Et randomiseret farmakokinetisk overkrydsningsstudie hos 24 tidligere behandlede patienter (≥ 12 år) viste, at i en dosis på 75 IE/kg er BeneFIX rekonstitueret i 0,234 % natriumchloridopløsning farmakokinetisk ækvivalent med det tidligere markedsførte BeneFIX (rekonstitueret med sterilt vand). Desuden blev farmakokinetiske parametre fulgt op hos 23 af de samme patienter efter gentagen administration af BeneFIX i seks måneder. Parametrene blev fundet uændrede sammenlignet med de parametre, der blev opnået ved den indledende evaluering. En oversigt over farmakokinetiske data er vist i skema 1.

Skema 1. Estimer for armakokinetiske parametre for BeneFIX (75 IE/kg) ved <i>baseline</i> og 6 måneder hos tidligere behandlede patienter med hæmofili B		
Parameter	Baseline n = 24 Middel \pm SD	Måned 6 n = 23 Middel \pm SD
C _{max} (IE/dl)	54,5 \pm 15,0	57,3 \pm 13,2
AUC _{∞} (IE·time/dl)	940 \pm 237	923 \pm 205
t _{1/2} (timer)	22,4 \pm 5,3	23,8 \pm 6,5
CL (ml/time/kg)	8,47 \pm 2,12	8,54 \pm 2,04
Genfindning (IE/dl pr. IE/kg)	0,73 \pm 0,20	0,76 \pm 0,18
Forkortelser: AUC _{∞} = arealet under plasmakoncentrationstidskurven fra tid nul til uendelig, C _{max} = højeste koncentration, t _{1/2} = halveringstid for udskillelse i plasma, CL = clearance, SD = standardafvigelse.		

En populationsfarmakokinetisk model blev udviklet ud fra data fra 73 patienter i alderen 7 måneder til 60 år. Parametrene estimeret ved hjælp af den endelige 2-kompartiment-model er vist i skema 2. Spædbørn og børn havde højere clearance, større fordelingsvolumen, kortere halveringstid og lavere genfindning end unge og voksne. Den terminale fase er ikke entydigt belyst på grund af manglende data ud over 24 timer fra pædiatriske patienter under 6 år.

Skema 2. Gennemsnitlige farmakokinetiske parametre baseret på individuelle Bayes estimer fra populationsfarmakokinetisk analyse					
Aldersgruppe (år)	Spædbørn < 2	Børn 2-< 6	Børn 6-< 12	Unge 12-< 18	Voksne 18-60
Antal patienter	7	16	1	19	30
Clearance (ml/time/kg)	13,1 \pm 2,1	13,1 \pm 2,9	15,5	9,2 \pm 2,3	8,0 \pm 0,6
V _{ss} (ml/kg)	252 \pm 35	257 \pm 25	303	234 \pm 49	225 \pm 59
Eliminationshalveringstid (timer)	15,6 \pm 1,2	16,7 \pm 1,9	16,3	21,5 \pm 5,0	23,9 \pm 4,5
Genfindning (IE/dl pr. IE/kg)	0,61 \pm 0,10	0,60 \pm 0,08	0,47	0,69 \pm 0,16	0,74 \pm 0,20

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af genotoksicitet.

Ingen studier har været foretaget over karcinogenicitet, påvirkningen af fertilitet og fosterudvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Saccharose

Glycin

L-Histidin

Polysorbat 80

Solvens

Natriumchloridopløsning

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler. Kun det medfølgende infusionsudstyr må benyttes. Der kan forekomme mislykket behandling på grund af adsorption af human koagulationsfaktor IX på de indre overflader af noget infusionsudstyr.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Det rekonstituerede produkt indeholder ikke konserveringsmiddel og skal anvendes straks eller ikke senere end 3 timer efter rekonstitution. Den kemiske og fysiske stabilitet efter anbrud er 3 timer ved temperaturer op til 25°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver i et 10 ml hætteglas (type 1-glas) med prop (chlorobutyl) og forsegling til afrivning (aluminium) og 5 ml klar farveløs solvens i fyldt sprøjte (type 1-glas) med stempelprop (bromobutyl), kappespids (bromobutyl) og en steril hætteglasadapter til rekonstitution, et sterilt infusionsæt, to alkoholkompresser, et plaster og en gazetampon.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

BeneFIX administreres som intravenøs infusion efter rekonstitution af det frysetørrede pulver med den medfølgende solvens (0,234% natriumchloridopløsning) i den fyldte sprøjte (se også afsnit 3 i indlægssedlen for vejledning om rekonstitution).

Rekonstitueret BeneFIX indeholder polysorbat-80, der vides at forøge hastigheden af di-(2-ethylhexyl)phtalat (DEHP) ekstraktion fra polyvinylchlorid (PVC). Dette skal overvejes under tilberedning og indgivelse af BeneFIX. Det er vigtigt, at anbefalingerne i pkt. 4.2 følges nøje.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Da anvendelsen af BeneFIX ved kontinuert infusion ikke har været undersøgt, bør BeneFIX ikke blandes i infusionsopløsninger eller gives i drop.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. august 1997
Dato for seneste fornyelse: 20. juli 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BeneFIX 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

BeneFIX 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

BeneFIX 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

BeneFIX 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

BeneFIX 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

BeneFIX 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas: 250 IE nonacog alfa (ca. 50 IE/ml efter rekonstituering).

1 hætteglas: 500 IE nonacog alfa (ca. 100 IE/ml efter rekonstituering).

1 hætteglas: 1000 IE nonacog alfa (ca. 200 IE/ml efter rekonstituering).

1 hætteglas: 1500 IE nonacog alfa (ca. 300 IE/ml efter rekonstituering).

1 hætteglas: 2000 IE nonacog alfa (ca. 400 IE/ml efter rekonstituering).

1 hætteglas: 3000 IE nonacog alfa (ca. 600 IE/ml efter rekonstituering).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saccharose, glycin, L-histidin, natriumchlorid, polysorbat 80

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med 250 IE nonacog alfa

1 hætteglas med 500 IE nonacog alfa

1 hætteglas med 1000 IE nonacog alfa

1 hætteglas med 1500 IE nonacog alfa

1 hætteglas med 2000 IE nonacog alfa

1 hætteglas med 3000 IE nonacog alfa

1 fyldt sprøjte med 5 ml solvens

1 steril hætteglasadapter til rekonstitution

1 sterilt infusionsæt

2 alkoholkompresser
1 plaster
1 gazetampon

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse, alene som enkeltindgift.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Anvend kun solvensen i den fyldte sprøjte, der er vedlagt i pakningen, til rekonstitution.

8. UDLØBSDATO

EXP
Anvendes straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

BeneFIX 250 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

BeneFIX 500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

BeneFIX 1000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

BeneFIX 1500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

BeneFIX 2000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

BeneFIX 3000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)

Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Enkeltinjektion

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

Se forsiden (Lot, EXP)

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 IE

500 IE

1000 IE

1500 IE

2000 IE

3000 IE

6. ANDET

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses.

Anvend kun den fyldte sprøjte, vedlagt i pakningen, til rekonstitution.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL SOLVENS SPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til BeneFIX

Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONS METODE

Anvend hele indholdet.

3. UDLØBS DATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

Pfizer Europe MA EEIG

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Indeholder 5 ml 0,234% natriumchloridinjektionsvæske.

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

BeneFIX 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
BeneFIX 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
BeneFIX 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
BeneFIX 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
BeneFIX 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
BeneFIX 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret BeneFIX til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage BeneFIX
3. Sådan skal du tage BeneFIX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

BeneFIX er et koagulationsfaktor IX produkt til indsprøjtning, der er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi. Det aktive stof i BeneFIX er nonacog alfa. Personer, der er født med hæmofili B (Christmas sygdom) mangler tilstrækkelig med koagulationsfaktor IX til at kunne stoppe blødning. BeneFIX virker ved at tilføre faktor IX hos hæmofili B-patienter for at gøre deres blod i stand til at størkne.

BeneFIX anvendes til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX mangel) i alle aldersgrupper.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage BeneFIX

Tag ikke BeneFIX

- hvis du er allergisk over for nonacog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i BeneFIX (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for hamsterproteiner.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager BeneFIX.
- Kontakt straks din læge, hvis dine blødninger ikke stopper som forventet.

- Allergiske reaktioner er mulige. Produktet kan indeholde spor af hamsterproteiner (se afsnittet Tag ikke BeneFIX). Potentielt livstruende anafylaktiske reaktioner (alvorlige allergiske reaktioner) er set med faktor IX-produkter, inklusive BeneFIX. Tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner omfatter besværet vejrtrækning, kortåndethed, hævelse, nældefeber, kløe, nældefeber over hele kroppen, trykken for brystet, hiven efter vejret, for lavt blodtryk, sløret syn og anafylaksi (alvorlig allergisk reaktion, som kan medføre besvær med at synke og/eller trække vejret, rødt eller opsvulmet ansigt og/eller hænder).
- Hvis allergiske eller anafylaktiske reaktioner indtræffer, **skal indgivelsen straks stoppes og du skal straks kontakte en læge eller skadestuen**. I tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner bør alternativ behandling overvejes.
- Aktivitets-neutraliserende antistoffer (inhibitorer) er en ikke almindelig hændelse hos tidligere behandlede patienter, som behandles med produkter, der indeholder faktor IX, men som for alle faktor IX-produkter skal du under behandling med BeneFIX omhyggeligt overvåges for udviklingen af faktor IX-inhibitorer.
- Der har været rapporter i litteraturen, som viser en sammenhæng mellem forekomsten af faktor IX-inhibitor og allergiske reaktioner. Hvis du derfor fornemmer allergiske reaktioner, som dem beskrevet ovenfor, bør du undersøges for tilstedeværelse af en inhibitor. Det bør bemærkes, at patienter med faktor IX-inhibitor kan have øget risiko for anafylaksi ved efterfølgende behandling med BeneFIX.
- Dannelsen af faktor IX i kroppen kontrolleres af faktor IX genet. Patienter, der har specifikke mutationer i deres faktor IX-gen, f.eks. omfattende deletionsmutationer, kan have større sandsynlighed for at udvikle en hæmmer af faktor IX og/eller få allergiske reaktioner. Derfor, hvis du ved, at du har en sådan mutation, kan din læge overvåge dig nøje for tegn på allergiske reaktioner, især når du begynder at tage BeneFIX for første gang.
- På grund af risikoen for allergiske reaktioner med faktor IX, skal dine første indsprøjtninger af faktor IX udføres under medicinsk overvågning, hvor der kan ydes medicinsk behandling af allergiske reaktioner på forsvarlig vis.
- Selv når faktor IX inhibitor ikke er til stede, kan det være nødvendigt med højere doser af BeneFIX end krævet for andre plasmabaserede faktor IX-produkter, som du måtte have fået tidligere. Derfor skal faktor IX-plasmaaktiviteten (som måler dit blods evne til at størkne) undersøges omhyggeligt for at justere doserne passende. Kontakt din læge, hvis blødning ikke er under kontrol med den anbefalede dosis.
- Hvis du lider af en lever- eller hjertesygdom, eller hvis du fornylig er blevet opereret, er der en øget risiko for problemer med at få blodet til at størkne (koagulationskomplikationer).
- En sygdom i nyrerne (nefrotisk syndrom) har været rapporteret efter høje doser af plasmafremstillet faktor IX hos hæmofili B patienter med faktor IX-inhibitorer og som tidligere har oplevet allergiske reaktioner.
- Der er ikke tilstrækkelige oplysninger fra kliniske studier om behandling af tidligere ubehandlede patienter (patienter, som aldrig har fået indsprøjtet faktor IX) med BeneFIX.
- Det anbefales, at du noterer navn og batchnummer på lægemidlet, hver gang du tager BeneFIX. Du kan bruge en af de aftagelige etiketter, der sidder på hætteglasset, til at dokumentere batchnummeret i din kalender eller i en indberetning af eventuelle bivirkninger.

Brug af anden medicin sammen med BeneFIX

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du kun tage BeneFIX hvis din læge har sagt det til dig. Det vides ikke, om BeneFIX kan skade fosteret, når det gives til gravide kvinder. Din læge kan råde dig til at stoppe behandlingen med BeneFIX, hvis du ammer eller bliver gravid.

Spørg din læge eller apotek til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

BeneFIX påvirker ikke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

BeneFIX indeholder natrium

Efter rekonstitution indeholder BeneFIX 0,2 mmol natrium (4,6 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Afhængigt af din legemsvægt og din dosis af BeneFIX kan du imidlertid få flere hætteglas. Dette bør tages i betragtning, hvis du er på en diæt med lavt natriumindhold.

3. Sådan skal du tage BeneFIX

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din læge bestemmer hvilken dosis af BeneFIX du vil få. Denne dosis og hvor længe, du skal have den, vil afhænge af dine individuelle behov for tilførsel af faktor IX og hvor hurtigt, din krop bruger faktor IX, hvilket skal undersøges jævnlige. Du vil eventuelt bemærke en forskel i den dosis, du får, hvis du skifter fra et plasmaderiveret faktor IX produkt til BeneFIX.

Din læge kan beslutte at ændre dosis af BeneFIX, som du vil få under behandlingen.

Opblanding og indgivelse

Fremgangsmåden, som gives nedenfor, er retningslinjer for opblanding og indgivelse af BeneFIX. Patienterne bør følge den specifikke vejledning for venepunktur, som er foreskrevet af lægen.

BeneFIX gives som en intravenøs infusion efter opløsning af pulver til injektionsvæske, opløsning med det medfølgende opløsningsmiddel (en natriumchloridopløsning) i den fyldte sprøjte.

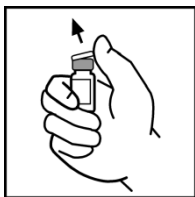
Vask altid hænder, før du udfører følgende fremgangsmåde. Aseptisk teknik (det vil sige rent og kimfrit) skal anvendes under hele opblandingsprocessen.

Opblanding:

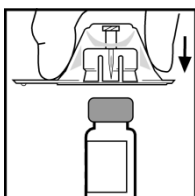
BeneFIX vil blive indgivet ved intravenøs infusion (IV) efter opløsning i steril solvens til injektion.

1. Lad hætteglasset med frysetørret BeneFIX og den fyldte sprøjte opná stuetemperatur.

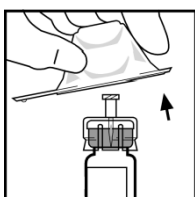
2. Fjern plastikkappen fra hætteglasset for at afdække midten af gummiproppen.



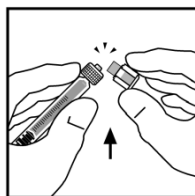
3. Aftør toppen på hætteglasset med en de medfølgende alkoholkompresser eller anvend en anden antiseptisk opløsning og lad dem tørre. Efter rensning må du ikke røre gummiproppen med hænderne eller lade den røre nogen overflade.
4. Træk låget af den klare plastikæske med adapteren. Tag ikke adapteren ud af æsken.
5. Placér hætteglasset på en plan overflade. Mens du holder adapteræskan, sættes adapteren over hætteglasset. Tryk hårdt ned på æsken, indtil adapteren klikker på plads oven på hætteglasset, idet adapterspidsen trænger igennem hætteglassets prop.



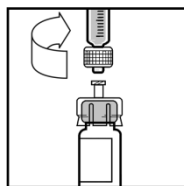
6. Løft æsken væk fra adapteren, og smid æsken ud.



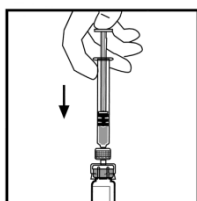
7. Sæt stempelstangen på sprøjten med opløsningsmiddel ved at skubbe og dreje med fast hånd.
8. Fjern sikkerhedsplastikkappen på sprøjten med opløsningsmiddel ved at brække perforeringen på kappen. Dette gøres ved at bøje den op og ned, indtil perforeringen brækker. Rør ikke den indvendige side af kappen eller sprøjtespidsen. Kappen skal måske sættes på igen (hvis ikke den færdige opløsning af BeneFIX skal bruges straks), så sæt den til side ved at placere den på toppen.



9. Placér hætteglasset på en plan overflade. Sæt sprøjten med opløsningsmiddel sammen med adapteren ved at sætte spidsen af sprøjten ind i adapteråbningen, mens du med fast hånd skubber og drejer sprøjten med uret, indtil den sidder fast.



10. Tryk langsomt stempelstangen ned for at sprøjte al opløsningsmidlet ned i BeneFIX-hætteglasset.



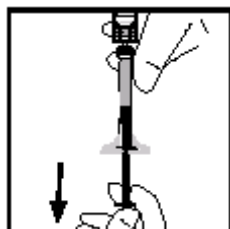
11. Lad sprøjten sidde sammen med adapteren mens hætteglasset forsigtigt roteres, indtil pulveret er opløst.



12. Den færdige opløsning undersøges visuelt for små partikler inden indgivelse. Opløsningen skal være klar og farveløs.

Bemærk: Hvis du anvender mere end et hætteglas BeneFIX per indsprøjtning, skal hvert hætteglas tilberedes ifølge ovenstående instruktioner. Sprøjten med opløsningsmiddel skal fjernes, så adapteren til hætteglasset er på plads, og en separat stor luer-locksprøjte (som forbinder sprøjten med hætteglasset) kan bruges til at trække det færdige indhold fra hvert hætteglas op.

13. Vær sikker på at sprøjtens stempelstang er trykket helt i bund, og vend hætteglasset. Træk langsomt hele opløsningen tilbage i sprøjten.



14. Tag sprøjten af adapteren ved forsigtigt at trække og dreje sprøjten mod uret. Smid hætteglasset med adapteren væk.

Bemærk: Hvis opløsningen ikke skal bruges straks, skal sprøjtens kappe sættes forsigtigt på igen. Rør ikke sprøjtens spids eller den indvendige side af kappen.

BeneFIX skal indgives straks efter opløsning eller i løbet af 3 timer. Den færdige opløsning kan opbevares ved stuetemperatur indtil indgivelse.

Indgivelse (intravenøs indsprøjtning):

BeneFIX skal indgives ved anvendelse af den medfølgende fyldte sprøjte eller en steril luer-lock-engangssprøjte af plastik. Endvidere skal opløsningen trækkes ud af hætteglasset ved anvendelse af hætteglasadapteren.

BeneFIX skal indsprøjtes intravenøst over adskillige minutter. Din læge kan eventuelt ændre den anbefalede indsprøjtningshastighed for at gøre indsprøjtningen mere behagelig.

Der har været rapporter om sammenklumpning af røde blodceller i slangen/sprøjten ved indgivelse af BeneFIX. Indtil videre har der ikke været rapporteret bivirkninger i forbindelse med denne iagttagelse. For at mindske risikoen for sammenklumpning er det vigtigt at begrænse mængden af blod, der kommer ind i slangen. Der må ikke komme blod i sprøjten. Hvis der observeres sammenklumpning af røde blodceller i slangen ellersprøjten, kasseres alt dette materiale (slange, sprøjte og BeneFIX-injektionsvæske), og der fortsættes med indgivelse af en ny pakning.

Da anvendelsen af BeneFIX ved vedvarende infusioner (drop) ikke har været undersøgt, bør BeneFIX ikke blandes i infusionsvæsker eller gives i drop.

Bortskaf al ikke anvendt injektionsvæske, tomme hætteglas og anvendte kanyler og sprøjter på forsvarlig vis. Det kan skade andre, hvis det ikke håndteres korrekt.

Hvis du taget for meget BeneFIX

Kontakt straks din læge, hvis du har indsprøjet mere BeneFIX, end din læge har anbefalet.

Hvis du holder op med at tage BeneFIX

Du må ikke stoppe med at tage BeneFIX uden du har rådført dig med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Overfølsomhed/allergiske reaktioner

Allergiske overfølsomhedsreaktioner er mulige med BeneFIX. Reaktionerne kan omfatte hævelse i ansigtet eller halsen, brænden og svien på infusionsstedet, kuldegysninger, ansigtsrødme, kløe, hovedpine, nældefeber, lavt blodtryk, sløvhed, kvalme, rastløshed, hurtig puls, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning og hvæsende vejrtrækning. I nogle tilfælde har disse reaktioner udviklet sig til alvorlig anafylaksi. Allergiske reaktioner kan forekomme sammen med udvikling af faktor IX-inhibitor (se også "Advarsler og forsigtighedsregler").

Disse reaktioner er potentielt livstruende. Hvis allergiske/anafylaktiske reaktioner indtræffer, **skal indgivelsen straks stoppes og du skal straks søge læge eller skadestue**. Den krævede behandling afhænger af arten og alvorligheden af bivirkningerne (se også "Advarsler og forsigtighedsregler").

Inhibitorudvikling

Patienter med hæmofili B kan måske udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor IX. Hvis sådanne inhibitorer forekommer, kan et tegn på denne tilstand være, at der er behov for en øget

dosis til at behandle en blødning og/eller fortsat blødning efter behandling. I sådanne tilfælde anbefales det, at et specialiseret hæmofilicenter kontaktes. Det kan være, at din læge vil overvåge dig for udvikling af inhibitorer (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

En nyrelidelse er blevet rapporteret efter indgivelse af høje doser af plasmafremstillet faktor IX efter forsøgt immuntolerans hos hæmofili B patienter med faktor IX-inhibitorer og en fortid med allergiske reaktioner (se også ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Blodpropper

BeneFIX kan øge risikoen for blodpropper (unormal blodstørkning) i kroppen, hvis der er risikofaktorer til stede for at udvikle blodpropper, herunder hvis man har fået lagt venekateter. Der er indberetninger om alvorlige tilfælde af blodpropper, herunder livstruende blodpropper hos kritisk syge nyfødte børn, som fik kontinuerlig infusion af BeneFIX gennem et centralt venekateter. Tilfælde af årebetændelse (smerter og rødme af blodårene) med dannelse af blodprop og blodpropper i dybtliggende vener (oftest i benene) er også blevet indberettet. I de fleste af disse tilfælde blev BeneFIX indgivet ved kontinuerlig infusion, hvilket ikke er en godkendt indgivelsesmåde.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Hovedpine
- Hoste
- Feber

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 patienter):

- Overfølsomhedsreaktioner/allergiske reaktioner
- Svimmelhed, ændret smagssans
- Smerter og rødme af blodårer (flebitis), hudrødme
- Opkastning, kvalme
- Udslæt, nældefeber
- Ubehag i brystet (inklusive brystsmerter)
- Reaktioner på injektionsstedet (inklusive kløe og rødme på infusionsstedet), smerter og ubehag på infusionsstedet

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 patienter):

- Udvikling af neutraliserende antistoffer (inhibitorer)
- Cellulitis på infusionsstedet (smerter og hudrødme)
- Søvnighed, rysten
- Synsnedsættelse (inklusive sløret syn og forekomst af prikker/lyspletter)
- Hurtig hjertefrekvens (puls), lavt blodtryk
- Vævsdød i nyren (på grund af afbrydelse af blodforsyningen til nyren)

Bivirkninger, hvis hyppighed ikke er kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data):

- Anafylaktisk reaktion
- Unormal sammenklumpning af blod (trombotiske hændelser)
- Manglede virkning (kan ikke standse eller forhindre blødninger)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

BeneFIX skal opbevares ved temperaturer under 30°C, og det skal anvendes før udløbsdatoen på etiketten.

For at undgå beskadigelse af den fyldte sprøjte, må den ikke nedfryses.

Anvend det opløste produkt straks eller i løbet af 3 timer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis opløsningen ikke er klar og farveløs.

Anvend kun den fyldte sprøjte, som ligger i æsken til opløsning. Andre sterile engangssprøjter kan anvendes til indsprøjtning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

BeneFIX indeholder:

- Aktivt stof: Nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Hvert hætteglas indeholder nominelt 250, 500, 1000, 1500, 2000 eller 3000 IE nonacog alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: Saccharose, glycin, L-histidin, polysorbat 80. Opløsningsmiddel (0,234% natriumchlorid) medfølger også til brug ved opløsning.
- Efter opløsning i det medfølgende opløsningsmiddel (0,234% natriumchlorid) indeholder hvert hætteglas 50, 100, 200, 300, 400 eller 600 IE/ml (se tabel 1).

Tabel 1. BeneFIX's styrke pr. ml færdig opløsning

Mængde BeneFIX per hætteglas	Mængde BeneFIX per ml færdig opløsning til indsprøjtning
250 IE	50 IE
500 IE	100 IE
1000 IE	200 IE
1500 IE	300 IE
2000 IE	400 IE
3000 IE	600 IE

Udseende og pakningsstørrelse

BeneFIX leveres som pulver til injektionsvæske i et hætteglas og opløsningsmiddel i en fyldt sprøjte.

Pakningen indeholder:

- et hætteglas med BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 eller 3000 IE pulver

- en fyldt sprøjte med stempelstang og opløsningsmiddel, 5 ml steril 0,234% natriumchloridopløsning
- en steril hætteglasadapter til opblanding
- et sterilt infusionsæt
- to alkoholkompresser
- et plaster
- en gazetampon

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Portugal

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

România

Pfizer Romania 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)9 430 040

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om BeneFIX på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.