

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BeneFIX 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
BeneFIX 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
BeneFIX 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
BeneFIX 1500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
BeneFIX 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
BeneFIX 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### BeneFIX 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 250 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 50 IU nonacog alfa.

### BeneFIX 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 500 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 100 IU nonacog alfa.

### BeneFIX 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 1000 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 200 IU nonacog alfa.

### BeneFIX 1500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 1500 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 300 IU nonacog alfa.

### BeneFIX 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 2000 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 400 IU nonacog alfa.

### BeneFIX 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 3000 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 600 IU nonacog alfa.

Η ισχύς (IU) προσδιορίζεται με τη δοκιμασία πήξεως μιας φάσης που περιγράφεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία. Η ειδική δραστηριότητα του BeneFIX δεν είναι μικρότερη από 200 IU/mg πρωτεΐνης.

Το BeneFIX περιέχει ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης IX, (INN = nonacog alfa). Το nonacog alfa είναι μία κεκαθαρωμένη πρωτεΐνη που περιέχει 415 αμινοξέα σε μία απλή αλυσίδα. Έχει μία πρωταρχική αλληλουχία αμινοξέων συγκρίσιμη με αυτή του αλληλόμορφου τύπου Ala<sup>148</sup> του παράγοντα IX προερχόμενου από το πλάσμα, και μερικές από τις μεταβολές μετά τη μετάφραση του ανασυνδυασμένου μορίου είναι διαφορετικές από εκείνες του προερχόμενου από το πλάσμα μορίου. Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX, είναι μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία εκκρίνεται από κύτταρα θηλαστικών που προέρχονται από κυτταρική σειρά ωοθήκης Κινέζικου χάμστερ (CHO) και είναι προϊόντα γενετικής μηχανικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Λευκή/σχεδόν λευκή κόνις και διαυγής και άχρωμος διαλύτης.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία και προφύλαξη από την αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα πήξης ΙΧ).

Το BeneFIX μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου γιατρού στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

##### Παρακολούθηση θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί προσδιορισμοί των επιπέδων του παράγοντα ΙΧ, ώστε να ρυθμίζεται η δόση και η συχνότητα των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων. Η ανταπόκριση του κάθε ασθενούς στον παράγοντα ΙΧ μπορεί να ποικίλλει, με αποτέλεσμα κάθε ασθενής να επιδεικνύει διαφορετικούς χρόνους ημιζωής και επίπεδα ανάκτησης. Η δόση που βασίζεται στο σωματικό βάρος ενδέχεται να πρέπει να προσαρμοστεί σε λιποβαρείς και υπέρβαρους ασθενείς. Ιδίως στην περίπτωση μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης, μέσω εργαστηριακού ελέγχου της πήκτικότητας (δραστικότητα του παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα).

Όταν για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του παράγοντα ΙΧ σε αιματολογικά δείγματα ασθενών χρησιμοποιείται δοκιμασία προσδιορισμού πήξης *in vitro*, ενός σταδίου, που βασίζεται στον χρόνο θρομβοπλαστίνης (aPTT), τότε τα αποτελέσματα της δραστηριότητας του παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα μπορεί να επηρεαστούν σημαντικά τόσο από τον τύπο του αντιδραστηρίου για τον aPTT όσο και από το πρότυπο αναφοράς που χρησιμοποιείται στη δοκιμασία προσδιορισμού. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν αλλάζει το εργαστήριο και/ή τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται στη δοκιμασία προσδιορισμού.

##### Δοσολογία

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας του παράγοντα πήξης ΙΧ, από το σημείο και την έκταση της αιμορραγίας και από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Ο αριθμός των χορηγούμενων μονάδων Παράγοντα ΙΧ εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), σύμφωνα με τα ισχύοντα πρότυπα του WHO για προϊόντα του παράγοντα ΙΧ. Η δραστηριότητα σε παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα εκφράζεται είτε ποσοστιαία (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) είτε σε Διεθνείς Μονάδες (σύμφωνα με ένα διεθνές πρότυπο για τον παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα ΙΧ ισοδυναμεί με την ποσότητα του παράγοντα ΙΧ σε ένα ml φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

### Θεραπεία κατά απαίτηση

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δοσολογίας του BeneFIX βασίζεται στο εύρημα ότι μία μονάδα δραστηριότητας παράγοντα IX ανά kg σωματικού βάρους αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα του παράγοντα IX στην κυκλοφορία κατά μέσο όρο κατά 0,8 IU/dl (διακύμανση από 0,4 έως 1,4 IU/dl) σε ασθενείς  $\geq 12$  ετών (περαιτέρω πληροφορίες στην παράγραφο 5.2).

Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

Αριθμός απαιτούμενων IU παράγοντα IX	=	Σωματικό βάρος (σε kg)	X	επιθυμητή αύξηση του παράγοντα IX (%) ή (IU/dl)	X	αντίστροφο της παρατηρούμενης ανάκτησης
---	---	---------------------------	---	---	---	---

Παράδειγμα: Για μία ανάκτηση 0,8 IU/dl ο τύπος προσδιορίζει:

Αριθμός απαιτούμενων IU παράγοντα IX	=	Σωματικό βάρος (σε kg)	X	επιθυμητή αύξηση του παράγοντα IX (%) ή (IU/dl)	X	1,3 IU/kg
---	---	---------------------------	---	---	---	-----------

Σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση, η ποσότητα που θα χορηγείται και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει πάντοτε να προσανατολίζονται προς την κλινική αποτελεσματικότητα.

Στην περίπτωση των ακόλουθων αιμορραγικών επεισοδίων, η δραστηριότητα του παράγοντα IX δε θα πρέπει να μειώνεται πέραν του δεδομένου επιπέδου δραστηριότητας στο πλάσμα (σε % του φυσιολογικού ή σε IU/dl) στην αντίστοιχη περίοδο. Ο παρακάτω πίνακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για τον προσδιορισμό της δόσης σε αιμορραγικά επεισόδια και χειρουργικές επεμβάσεις:

<b>Βαθμός αιμορραγίας/ Είδος χειρουργικού χειρισμού</b>	<b>Απαιτούμενο επίπεδο του παράγοντα ΙΧ (%) ή σε (IU/dl)</b>	<b>Συχνότητα των δόσεων (ώρες)/Διάρκεια της θεραπείας (ημέρες)</b>
<b>Αιμορραγία</b>		
Πρώιμο αίμαρthro, αιμορραγία από τους μύες ή από το στόμα	20 - 40	Επαναλάβετε κάθε 24 ώρες. Τουλάχιστον μία ημέρα μέχρι την αποδρομή του αιμορραγικού επεισοδίου, με γνώμονα τον πόνο ή μέχρι να επιτευχθεί επούλωση
Πιο εκτενές αίμαρthro, αιμορραγία από τους μύες ή αιμάτωμα.	30 - 60	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 24 ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο, μέχρι να υποχωρήσουν ο πόνος και η οξεία αναπηρία.
Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες	60-100	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 έως 24 ώρες, μέχρι να παρέλθει ο κίνδυνος.
<b>Χειρουργική επέμβαση</b>		
Μικρή: Συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής οδόντος	30 - 60	Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον μία ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.
Μεγάλη	80 - 100 (προ- και μετεγχειρητικά)	Επαναλαμβάνετε την έγχυση κάθε 8 - 24 ώρες, μέχρι το τραύμα να επουλωθεί επαρκώς και, κατόπιν, θεραπεία επί άλλες 7 τουλάχιστον ημέρες, ώστε να διατηρηθεί η δραστηκότητα του παράγοντα ΙΧ σε επίπεδα 30 % έως 60 % (IU/dl)

### Προφύλαξη

Το BeneFIX μπορεί να χορηγηθεί για μακροχρόνια προφύλαξη κατά της αιμορραγίας στους ασθενείς με αιμορροφιλία Β. Σε μία κλινική μελέτη για δευτερογενή προφύλαξη ρουτίνας, η μέση δόση για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή (Previously Treated Patients, PTP) ήταν 40 IU/kg (με εύρος από 13 ως 78 IU/kg), με μεσοδιαστήματα 3 έως 4 ημερών.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να απαιτούνται μικρότερα διαστήματα μεταξύ των δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη τεκμηρίωση αναφορικά με τη θεραπεία κατά απαίτηση και τη χειρουργική επέμβαση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών που έλαβαν αγωγή με BeneFIX.

Η μέση δοσολογία ( $\pm$  σταθερά απόκλισης) για την προφύλαξη ήταν 63,7 ( $\pm$ 19,1) IU/kg σε διαστήματα των 3 έως 7 ημερών. Σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητα μικρότερα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων ή υψηλότερες δόσεις. Η χρήση προϊόντων του παράγοντα ΙΧ για τη συνήθη προφύλαξη σε 22 ασθενείς που αξιολογήθηκαν ήταν 4607 ( $\pm$  1849) IU/kg ανά έτος και 378 ( $\pm$  152) IU/kg ανά μήνα.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση της δραστηκότητας του παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, καθώς και υπολογισμός των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, όπως της ανάκτησης και του χρόνου ημιζωής, με σκοπό την κατάλληλη ρύθμιση των δόσεων.

### Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες με BeneFIX δεν περιελάμβαναν επαρκείς αριθμούς ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αντιδρούν διαφορετικά από τα νεότερα άτομα. Όπως με κάθε ασθενή που λαμβάνει το BeneFIX, η επιλογή της δόσης για έναν ηλικιωμένο ασθενή θα πρέπει να εξατομικεύεται.

### Τρόπος χορήγησης

Το BeneFIX χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, μετά από ανασύσταση της λυοφιλοποιημένης σκόνης για ενέσιμο διάλυμα με στείρο διάλυμα 0,234 % χλωριούχου νατρίου (βλ. παράγραφο 6.6).

Το BeneFIX θα πρέπει να χορηγείται με αργό ρυθμό έγχυσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις ένας ρυθμός έγχυσης μέχρι 4 ml ανά λεπτό έχει χρησιμοποιηθεί. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να προσδιορίζεται από το βαθμό ανοχής του ασθενούς.

Σε περίπτωση εκδήλωσης οποιασδήποτε πιθανολογούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας, η οποία πιστεύεται ότι σχετίζεται με τη χορήγηση του BeneFIX, ο ρυθμός της έγχυσης θα πρέπει να μειώνεται ή η έγχυση να διακόπτεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

### Συγκόλληση των ερυθροκυττάρων μέσα στο σωλήνα/σύριγγα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συγκόλλησης των ερυθροκυττάρων μέσα στο σωλήνα/σύριγγα κατά τη χορήγηση του BeneFIX. Δεν έχουν αναφερθεί κλινικές συνέπειες που να συσχετίζονται με αυτή την παρατήρηση. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το φαινόμενο της αιμοσυγκόλλησης, είναι σημαντικό να περιορίζεται η ποσότητα αίματος που εισάγεται στο σωλήνα. Δεν πρέπει να εισέλθει αίμα στη σύριγγα. Αν παρατηρηθεί συγκόλληση των ερυθροκυττάρων μέσα στο σωλήνα/σύριγγα, απορρίψτε όλο το υλικό (σωλήνας, σύριγγα και διάλυμα BeneFIX) και συνεχίστε τη χορήγηση με μία νέα συσκευασία.

### Συνεχής έγχυση

Η χορήγηση με συνεχή έγχυση δεν έχει εγκριθεί και δε συνιστάται (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4 και 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γνωστή αλλεργική αντίδραση σε πρωτεΐνες χάμστερ.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οι ασθενείς μπορούν να επικολλήσουν μία από τις αυτοκόλλητες ετικέτες που βρίσκονται στο φιαλίδιο ώστε να πιστοποιούν τον αριθμό παρτίδας στο ημερολόγιο τους ή για την αναφορά τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών.

### Υπερευαισθησία

Είναι πιθανές αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου με το BeneFIX. Το προϊόν περιέχει ίχνη από πρωτεΐνες χάμστερ. Δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν σημειωθεί με προϊόντα του παράγοντα IX, συμπεριλαμβανομένου και του BeneFIX. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς

να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνούν με τον γιατρό τους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα πρώιμα σημεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, δύσπνοια, οίδημα, κνίδωση, γενικευμένη κνίδωση, κνησμό, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, βρογχόσπασμο, λαρυγγόσπασμο, συριγμό, υπόταση, θαμβή όραση, και αναφυλαξία.

Σε μερικές περιπτώσεις, οι αντιδράσεις αυτές έχουν εξελιχθεί σε σοβαρή αναφυλαξία. Σε περίπτωση καταπληξίας, πρέπει να ληφθούν για την αντιμετώπισή της τα ισχύοντα ιατρικά μέτρα. Σε περίπτωση σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, η χρήση εναλλακτικών αιμοστατικών μέτρων θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

### Αναστολείς

Οι αναστολείς είναι ένα όχι συχνό συμβάν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή με προϊόντα που περιέχουν τον παράγοντα ΙΧ. Καθώς ένας ασθενής που είχε λάβει προηγούμενη αγωγή με BeneFIX ανέπτυξε έναν κλινικά σημαντικό αναστολέα χαμηλής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και επειδή η εμπειρία της αντιγονικότητας με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα ΙΧ είναι ακόμη περιορισμένη, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με BeneFIX θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα ΙΧ, οι οποίοι θα πρέπει να τιτλοποιούνται σε μονάδες Bethesda με τη χρήση κατάλληλης βιολογικής δοκιμασίας.

Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία που δείχνουν συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης αναστολέα του παράγοντα ΙΧ και αλλεργικών αντιδράσεων. Επομένως, ασθενείς που παρουσιάζουν αλλεργικές αντιδράσεις θα πρέπει να εξετάζονται για παρουσία αναστολέα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ασθενείς με αναστολείς παράγοντα ΙΧ μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο αναφυλαξίας σε επόμενη έκθεση στον παράγοντα ΙΧ. Προκαταρκτικές πληροφορίες υποδεικνύουν ότι μπορεί να υπάρχει μια σχέση ανάμεσα στην παρουσία μειζόνων μεταλλάξεων διαγραφής στο γονίδιο του παράγοντα ΙΧ ενός ασθενή και σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέα και οξέων αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν μειζόνες μεταλλάξεις διαγραφής στο γονίδιο του παράγοντα ΙΧ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα οξέων αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ιδιαίτερα κατά τις πρώιμες φάσεις της αρχικής έκθεσης στο προϊόν.

Λόγω του κινδύνου αλλεργικών αντιδράσεων με τα συμπτνώματα του παράγοντα ΙΧ, οι πρώτες χορηγήσεις του παράγοντα ΙΧ, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντα ιατρού, θα πρέπει να πραγματοποιούνται υπό ιατρική παρακολούθηση, όπου κατάλληλη ιατρική φροντίδα για αλλεργικές αντιδράσεις θα είναι δυνατόν να παρέχεται.

### Θρόμβωση

Αν και το BeneFIX περιέχει μόνο παράγοντα ΙΧ, θα πρέπει να αναγνωριστεί ο κίνδυνος θρόμβωσης και διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Επειδή η χρήση των συμπτνωμάτων συμπλέγματος του παράγοντα ΙΧ ιστορικά έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επιπλοκών, η χρήση προϊόντων που περιέχουν παράγοντα ΙΧ δυνητικά μπορεί να είναι επικίνδυνη σε ασθενείς με σημεία ινωδόλυσης και σε ασθενείς με ΔΕΠ. Λόγω του δυνητικού κινδύνου θρομβωτικών επιπλοκών, θα πρέπει να αρχίσει κλινική παρακολούθηση με κατάλληλες βιολογικές δοκιμασίες για πρώιμα σημεία θρομβωτικών διαταραχών της πήξης και ΔΕΠ, όταν χορηγείται το προϊόν αυτό σε ασθενείς με παθήσεις ήπατος, σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, σε νεογέννητα βρέφη ή σε ασθενείς σε κίνδυνο θρομβωτικών φαινομένων ή ΔΕΠ. Σε καθεμία από αυτές τις καταστάσεις, η ωφέλεια της αγωγής με το BeneFIX θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι των κινδύνων αυτών των επιπλοκών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης BeneFIX με συνεχή έγχυση δεν έχει τεκμηριωθεί (βλέπε επίσης παραγράφους 4.2 και 4.8). Υπάρχουν αναφορές συμβάντων θρόμβωσης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας (ΑΚΒ) σε νεογνά σε κρίσιμη κατάσταση, ενώ λάμβαναν BeneFIX με συνεχή έγχυση μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

### Καρδιαγγειακά συμβάντα

Σε ασθενείς με υπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η θεραπεία υποκατάστασης με FIX ενδέχεται να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

#### Νεφρωσικό σύνδρομο

Έχει αναφερθεί νεφρωσικό σύνδρομο μετά από επιχειρούμενη επαγωγή ανοσολογικής ανοχής σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β με αναστολείς του παράγοντα ΙΧ και ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης του BeneFIX για επαγωγή ανοσολογικής ανοχής δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### Ειδικό πληθυσμό

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από κλινικές μελέτες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με BeneFIX που δεν έχουν προηγουμένως λάβει αγωγή.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Μετά την ανασύσταση, το BeneFIX περιέχει λιγότερο από 0,2 mmol νατρίου (4,6 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς και τη δοσολογία του BeneFIX, οι ασθενείς θα μπορούσαν να λάβουν πολλαπλά φιαλίδια. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ο ασθενής ακολουθεί δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη νατρίου.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις των προϊόντων ανθρώπινου παράγοντα πήξης ΙΧ (rDNA) με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τον παράγοντα ΙΧ. Λόγω της σπάνιας εμφάνισης της αιμορροφιλίας Β στις γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του παράγοντα ΙΧ κατά την κύηση και γαλουχία. Επομένως, ο παράγοντας ΙΧ πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση και το θηλασμό μόνο αν υπάρχει σαφής ένδειξη.

Η επίδραση του BeneFIX στη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το BeneFIX δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αλλεργικές αντιδράσεις (στις οποίες μπορεί να περιλαμβάνονται αγγειοοίδημα, αίσθηση καύσου και νυγμού στη θέση της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνιδωτικό εξάνθημα, υπόταση, λήθαργος, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, αίσθηση σύσφιξης στον θώρακα, αιμωδιές, έμετος, συριγμός) έχουν παρατηρηθεί και ενδέχεται σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας). Σε μερικές περιπτώσεις, οι αντιδράσεις αυτές έχουν εξελιχθεί σε σοβαρή αναφυλαξία και έχουν συμβεί σε στενή χρονική συσχέτιση με την ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα ΙΧ (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Έχει αναφερθεί νεφρωσικό σύνδρομο μετά την προσπάθεια επαγωγής ανοσολογικής ανοχής σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β με αναστολείς του παράγοντα ΙΧ και ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων.

Πολύ σπάνια, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντισωμάτων στην πρωτεΐνη που προέρχεται από χάμστερ με συνοδές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Οι ασθενείς που πάσχουν από αιμορροφιλία Β μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (αναστολείς) έναντι του παράγοντα ΙΧ. Εάν εμφανιστούν τέτοιοι αναστολείς, η παρουσία τους



εκδηλώνεται ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επικοινωνία με ένα κέντρο εξειδικευμένο στην αιμορροφιλία.

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά τη χορήγηση των προϊόντων παράγοντα ΙΧ, βλ. παράγραφο 4.4.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο πίνακας που ακολουθεί είναι σύμφωνος με την ταξινόμηση κατηγορίας/οργανικού συστήματος κατά MedDRA (επίπεδο SOC και προτιμώμενου όρου). Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Στον πίνακα αναγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία και οι οποίες αναγνωρίστηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Οι συχνότητες έχουν βασιστεί σε όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προκύψει λόγω της θεραπείας, σε συγκεντρωτικές κλινικές δοκιμές με 224 συμμετέχοντες.

Στην κάθε κατηγορία συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Κυτταρίτιδα της θέσης έγχυσης <sup>α</sup>	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αναστολή παράγοντα ΙΧ <sup>β</sup>	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία <sup>γ</sup>		Αναφυλακτική αντίδραση*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία <sup>δ</sup>	Ζάλη, δυσγευσία	Υπνηλία, τρόμος	
Οφθαλμικές διαταραχές			Οπτική δυσλειτουργία <sup>ε</sup>	
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία <sup>στ</sup>	
Αγγειακές διαταραχές		Φλεβίτιδα, έξαψη <sup>ζ</sup>	Υπόταση <sup>η</sup>	Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας <sup>θ,*</sup> , εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση*, θρόμβωση*, θρομβοφλεβίτιδα*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας <sup>ι</sup>			
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Έμετος, ναυτία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα <sup>ια</sup> , κνίδωση		

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Έμφρακτο νεφρού <sup>β</sup>	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	Θωρακική δυσφορία <sup>ε</sup> , αντίδραση στη θέση έγχυσης <sup>δ</sup> , πόνος στη θέση έγχυσης <sup>γ</sup>		Ανεπαρκής θεραπευτική ανταπόκριση*
Παρακλινικές εξετάσεις				Ανεπαρκής ανάκτηση παράγοντα IX <sup>ιστ</sup> , *
<p>* ΑΕ που αναγνωρίστηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά</p> <p><sup>α</sup> συμπεριλαμβανομένης κυτταρίτιδας</p> <p><sup>β</sup> παροδικός σχηματισμός αναστολέων χαμηλού τίτλου</p> <p><sup>γ</sup> συμπεριλαμβανομένων υπερευαισθησίας σε φάρμακο, αγγειοοιδήματος, βρογχόσπασμου, συριγμού, δύσπνοιας και λαρυγγόσπασμου</p> <p><sup>δ</sup> συμπεριλαμβανομένων ημικρανίας, κεφαλαλγίας από παραρρινοκολπίτιδα</p> <p><sup>ε</sup> συμπεριλαμβανομένων σπινθηροβόλου σκοτώματος και θαμπής όρασης</p> <p><sup>στ</sup> συμπεριλαμβανομένων αυξημένης καρδιακής συχνότητας, φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας</p> <p><sup>ζ</sup> συμπεριλαμβανομένων έξαψης, αίσθησης θερμού, δέρματος θερμού</p> <p><sup>η</sup> συμπεριλαμβανομένης μειωμένης αρτηριακής πίεσης</p> <p><sup>θ</sup> σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας (SVC) σε βαρέως πάσχοντα νεογνά, κατά τη λήψη συνεχούς έγχυσης BeneFIX διαμέσου κεντρικού φλεβικού καθετήρα</p> <p><sup>ι</sup> συμπεριλαμβανομένου παραγωγικού βήχα</p> <p><sup>ια</sup> συμπεριλαμβανομένων κηλιδώδους εξανθήματος, βλατιδώδους εξανθήματος και κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος</p> <p><sup>ιβ</sup> παρουσιάστηκε σε ασθενή θετικό για αντισώματα ηπατίτιδας C, 12 ημέρες μετά τη λήψη δόσης BeneFIX για αιμορραγικό επεισόδιο.</p> <p><sup>ιγ</sup> συμπεριλαμβανομένων πόνου στη θέση ένεσης, ενόχλησης στη θέση έγχυσης</p> <p><sup>ιδ</sup> συμπεριλαμβανομένων κνησμού στη θέση έγχυσης, ερυθήματος στη θέση έγχυσης</p> <p><sup>ιε</sup> συμπεριλαμβανομένων θωρακικού άλγους και αισθήματος σύσφιξης του θώρακα</p> <p><sup>ιστ</sup> Αυτός είναι ένας όρος ως έχει. Δεν ανακτήθηκε προτιμώμενος όρος MedDRA 17.1.</p>				

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Υπερευαισθησία/αλλεργικές αντιδράσεις

Σε περίπτωση εκδήλωσης οποιασδήποτε πιθανής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η οποία πιστεύεται ότι σχετίζεται με τη χορήγηση του BeneFIX, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

#### Ανάπτυξη αναστολέων

Ένας κλινικά σημαντικός αναστολέας χαμηλής ανταπόκρισης ανιχνεύτηκε σε 1 από τους 65 ασθενείς υπό αγωγή με BeneFIX (συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών που συμμετείχαν μόνο στη χειρουργική μελέτη), οι οποίοι προηγουμένως είχαν πάρει προϊόντα προερχόμενα από το πλάσμα. Αυτός ο ασθενής μπόρεσε να συνεχίσει τη θεραπεία με το BeneFIX, χωρίς αναμνηστική αύξηση του αναστολέα ή εμφάνιση αναφυλαξίας. (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις πιο συχνά απ' ό,τι σε ενήλικες.

Τα στοιχεία που υπάρχουν δεν είναι επαρκή ώστε να παρέχουν πληροφορίες για την επίπτωση αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή (PUPs) (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα υπερδοσολογίας με τα προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης IX.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμορραγικά, παράγοντας πήξης αίματος IX, κωδικός ATC: B02BD04

#### Μηχανισμός δράσης

Το BeneFIX περιέχει ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης IX, (nonacog alfa). Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX, είναι μία γλυκοπρωτεΐνη απλής αλυσίδας με μοριακό βάρος περίπου 55.000 Daltons, μέλος της οικογένειας της πρωτεάσης της σερίνης, των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη K. Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX, είναι μία θεραπευτική πρωτεΐνη από ανασυνδυασμένο DNA η οποία έχει δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά συγκρίσιμα με τον ενδογενή παράγοντα IX Ο παράγοντας IX ενεργοποιείται από τον παράγοντα VII/σύμπλεγμα παραγόντων ιστών στην εξωγενή οδό καθώς επίσης από τον παράγοντα XIa στην ενδογενή οδό πήξης. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας IX, σε συνδυασμό με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VIII, ενεργοποιεί τον παράγοντα X. Αυτό έχει ως τελικό αποτέλεσμα μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η θρομβίνη στη συνέχεια μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες οπότε είναι δυνατή η δημιουργία θρόμβου. Η δραστηριότητα του παράγοντα IX είναι απύσχα ή σε μεγάλο βαθμό μειωμένη σε ασθενείς με αιμορροφιλία B και κατά συνέπεια μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία υποκατάστασης.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αιμορροφιλία B είναι μία φυλοσύνδετη κληρονομική διαταραχή της πήξης του αίματος που οφείλεται σε χαμηλά επίπεδα του παράγοντα IX και προκαλεί ακατάσχετη αιμορραγία σε αρθρώσεις, μύες και εσωτερικά όργανα, είτε αυθόρμητα είτε μετά από τυχαίο ή χειρουργικό τραύμα. Με τη θεραπεία υποκατάστασης τα επίπεδα του παράγοντα IX στο πλάσμα αυξάνονται επιτρέποντας μία πρόσκαιρη διόρθωση της ανεπάρκειας του παράγοντα και των αιμορραγικών τάσεων.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας στη μελέτη 3090A1-301-WW στηρίχθηκε στην αξιολόγηση 22 παιδιατρικών ασθενών σε δοσολογικό σχήμα για προφύλαξη, συμπεριλαμβάνοντας 4 ασθενείς υπό θεραπεία κατά απαίτηση οι οποίοι σύντομα άλλαξαν σε θεραπεία προφύλαξης.

Δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις (περιτομή και εισαγωγή της ιατρικής συσκευής port-a-catheter). Η ανάλυση ασφάλειας 25 ασθενών που αξιολογήθηκαν απεικόνισε ένα προφίλ ασφάλειας όπως αυτό αναμενόταν. Η μόνη καταγεγραμμένη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετιζόταν με το BeneFIX αναφέρθηκε από τον μοναδικό ασθενή που είχε συμπεριληφθεί, ο οποίος δεν είχε λάβει προηγούμενη αγωγή και ο οποίος εμφάνισε υπερευαισθησία και ανάπτυξη αναστολέων.

Σε δύο μελέτες ανοιχτής επισήμανσης καταδείχθηκε η ασφαλής χορήγηση του BeneFIX 100 IU/kg μία φορά την εβδομάδα. Ωστόσο, ο χρόνος ημιζωής του προϊόντος (βλ. παράγραφο 5.2) και τα περιορισμένα δεδομένα από μελέτη φαρμακοκινητικής, για το σχήμα χορήγησης μία φορά την εβδομάδα δεν επιτρέπουν γενικά τη σύσταση της χρήσης αυτού του σχήματος για μακροχρόνια προφύλαξη σε ασθενείς με βαριά αιμορροφιλία Β.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μία τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη φαρμακοκινητικής, το BeneFIX ανασυσταθέν με διαλύτη χλωριούχου νατρίου 0,234% καταδείχθηκε φαρμακοκινητικά ισοδύναμο με το διαθέσιμο στην αγορά BeneFIX (ανασυσταθέν με αποστειρωμένο ύδωρ) σε 24 ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία ( $\geq 12$  έτη) σε δόση 75 IU/kg. Επιπροσθέτως, παρακολούθηθηκαν φαρμακοκινητικές παράμετροι σε 23 από αυτούς τους ασθενείς, μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση του BeneFIX για έξι μήνες και δεν διαπιστώθηκε κάποια μεταβολή σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της αρχικής αξιολόγησης. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται μία σύνοψη των φαρμακοκινητικών δεδομένων.

<b>Πίνακας 1. Εκτιμήσεις φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το BeneFIX (75 IU/kg) κατά την αρχή της θεραπείας και τον Μήνα 6, σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία</b>		
Παράμετρος	Αρχή n = 24 Μέση τιμή $\pm$ SD	Μήνας 6 n = 23 Μέση τιμή $\pm$ SD
$C_{max}$ (IU/dL)	54,5 $\pm$ 15,0	57,3 $\pm$ 13,2
$AUC_{\infty}$ (IU·hr/dL)	940 $\pm$ 237	923 $\pm$ 205
$t_{1/2}$ (hr)	22,4 $\pm$ 5,3	23,8 $\pm$ 6,5
CL (mL/hr/kg)	8,47 $\pm$ 2,12	8,54 $\pm$ 2,04
Ανάκτηση (IU/dL ανά IU/kg)	0,73 $\pm$ 0,20	0,76 $\pm$ 0,18

Συντμήσεις:  $AUC_{\infty}$  = επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου από το μηδέν έως το άπειρο,  $C_{max}$  = μέγιστη συγκέντρωση,  $t_{1/2}$  = χρόνος ημιζωής αποβολής στο πλάσμα, CL = κάθαρση, SD = σταθερά απόκλισης.

Αναπτύχθηκε ένα πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο χρησιμοποιώντας δεδομένα που συλλέχθηκαν από 73 ασθενείς ηλικίας 7 μηνών έως 60 ετών. Οι παράμετροι που εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας το τελικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων παρατίθενται στον Πίνακα 2. Τα βρέφη και τα παιδιά είχαν υψηλότερη κάθαρση, μεγαλύτερο όγκο κατανομής, συντομότερη ημιζωή και χαμηλότερη ανάκτηση απ' ό,τι οι έφηβοι και οι ενήλικες. Το τελικό στάδιο δεν καλύπτεται ξεκάθαρα λόγω της έλλειψης δεδομένων μετά τις 24 ώρες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 6 ετών.

<b>Πίνακας 2. Μέσες <math>\pm</math> SD Φαρμακοκινητικές Παράμετροι με βάση τις εξατομικευμένες εκτιμήσεις της μεθόδου Bayes από την Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική Ανάλυση</b>					
Ηλικιακή ομάδα (έτη)	Βρέφη <2	Παιδιά 2 έως < 6	Παιδιά 6 έως < 12	Έφηβοι 12 έως < 18	Ενήλικες 18 έως 60
Αριθμός ατόμων	7	16	1	19	30
Κάθαρση (mL/h/kg)	13,1 $\pm$ 2,1	13,1 $\pm$ 2,9	15,5	9,2 $\pm$ 2,3	8,0 $\pm$ 0,6
$V_{ss}$ (mL/kg)	252 $\pm$ 35	257 $\pm$ 25	303	234 $\pm$ 49	225 $\pm$ 59
Χρόνος ημιζωής (h) αποβολής	15,6 $\pm$ 1,2	16,7 $\pm$ 1,9	16,3	21,5 $\pm$ 5,0	23,9 $\pm$ 4,5
Ανάκτηση (IU/dL ανά IU/kg)	0,61 $\pm$ 0,10	0,60 $\pm$ 0,08	0,47	0,69 $\pm$ 0,16	0,74 $\pm$ 0,20

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες καρκινογένεσης, επίδρασης στη γονιμότητα και στην ανάπτυξη του εμβρύου.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Κόνις

Σακχαρόζη

Γλυκίνη

L-Ιστιδίνη

Πολυσορβικό 80

#### Διαλύτης

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Μόνο το παρεχόμενο σετ έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται. Είναι δυνατή η αποτυχία της θεραπείας λόγω της προσρόφησης του ανθρώπινου παράγοντα πήξης ΙΧ στην εσωτερική επιφάνεια ορισμένων μέσων έγχυσης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Το ανασυσταθέν προϊόν δεν περιέχει συντηρητικό και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, όχι όμως αργότερα των 3 ωρών μετά την ανασύσταση. Χημική και φυσική σταθερότητα μετά την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για 3 ώρες σε θερμοκρασία μέχρι και 25 °C.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Μην καταψύχετε.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU κόνις σε ένα φιαλίδιο των 10 mL (γυαλί τύπου I) με ένα πώμα (χλωροβουτυλίου) και ένα αποσπώμενο κάλυμμα (αλουμινίου) και 5 ml διαυγούς και άχρωμου διαλύτη σε μία προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ένα έμβολο/πώμα (βρωμοβουτυλίου), ένα πλαστικό καπάκι (βρωμοβουτυλίου) και ένα στείρο προσαρμογέα φιαλιδίου της συσκευής ανασύστασης, ένα στείρο σετ έγχυσης, δύο τούμπια βαμβακιού με οινόπνευμα, ένας λευκοπλάστης και μία γάζα.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το BeneFIX χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση της λυοφιλοποιημένης σκόνης για ένεση με τον παρεχόμενο διαλύτη (διάλυμα 0,234 % w/v χλωριούχου νατρίου) στην

προγεμισμένη σύριγγα (για οδηγίες ανασύστασης, βλέπε επίσης την παράγραφο 3 του φύλλου οδηγιών χρήσης).

Το BeneFIX, αφού ανασυσταθεί, περιέχει πολυσορβικό-80, το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό εξαγωγής του φθαλικού δισαιθυλεξυλίου (DEHP) από το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την παρασκευή και τη χορήγηση του BeneFIX. Είναι σημαντικό να ακολουθούνται πιστά οι συστάσεις του παραγράφου 4.2.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Επειδή η χρήση του BeneFIX με συνεχή έγχυση δεν έχει αξιολογηθεί, το BeneFIX δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα έγχυσης ή να χορηγείται στάγδην με συσκευή έγχυσης ορού.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστου 1997  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουλίου 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Wyeth BioPharma  
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
One Burt Road  
Andover MA 01810  
ΗΠΑ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΛΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

BeneFIX 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 1500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Nonacog alfa (ανασυνδρασμένος παράγοντας πήξης IX)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 φιαλίδιο: 250 IU nonacog alfa (περίπου 50 IU/ml μετά την ανασύσταση).

1 φιαλίδιο: 500 IU nonacog alfa (περίπου 100 IU/ml μετά την ανασύσταση).

1 φιαλίδιο: 1000 IU nonacog alfa (περίπου 200 IU/ml μετά την ανασύσταση).

1 φιαλίδιο: 1500 IU nonacog alfa (περίπου 300 IU/ml μετά την ανασύσταση).

1 φιαλίδιο: 2000 IU nonacog alfa (περίπου 400 IU/ml μετά την ανασύσταση).

1 φιαλίδιο: 3000 IU nonacog alfa (περίπου 600 IU/ml μετά την ανασύσταση).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Σακχαρόζη, γλυκίνη, L-ιστιδίνη, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο με 250 IU nonacog alfa

1 φιαλίδιο με 500 IU nonacog alfa

1 φιαλίδιο με 1000 IU nonacog alfa

1 φιαλίδιο με 1500 IU nonacog alfa

1 φιαλίδιο με 2000 IU nonacog alfa

1 φιαλίδιο με 3000 IU nonacog alfa

1 προγεμισμένη σύριγγα με 5 ml διαλύτη

1 αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου της συσκευής ανασύστασης  
1 αποστειρωμένο σετ έγχυσης  
2 τολύπια βαμβακιού με οινόπνευμα  
1 λευκοπλάστης  
1 γάζα

#### **5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση, μόνο για μία χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

#### **6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

#### **7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Χρησιμοποιήστε μόνο την παρεχόμενη προγεμισμένη με διαλύτη σύριγγα που υπάρχει στο κουτί για ανασύσταση.

#### **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή εντός 3 ωρών από την ανασύσταση.

#### **9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Μην καταψύχετε.

#### **10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

#### **11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

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

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

BeneFIX 250 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 1500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX)  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ένεση μιας χρήσεως.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

Βλέπε την ετικέτα στο μπροστινό μέρος (Παρτίδα, Λήξη)

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

250 IU

500 IU

1000 IU

1500 IU

2000 IU

3000 IU

## **6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Μην καταψύχετε.

Χρησιμοποιήστε μόνο την παρεχόμενη προγεμισμένη σύριγγα που υπάρχει στο κουτί για ανασύσταση.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ ΜΕ ΤΟ ΔΙΑΛΥΤΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαλύτης για το BeneFIX

Για ενδοφλέβια χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Χρησιμοποιήστε όλο το περιεχόμενο.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

Pfizer Europe MA EEIG

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

Περιέχει 5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,234 %

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**BeneFIX 250 IU** κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
**BeneFIX 500 IU** κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
**BeneFIX 1000 IU** κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
**BeneFIX 1500 IU** κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
**BeneFIX 2000 IU** κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
**BeneFIX 3000 IU** κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
nonacog alfa (ανασυνδουασμένος παράγοντας πήξης IX)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το BeneFIX και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το BeneFIX
3. Πώς να πάρετε το BeneFIX
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το BeneFIX
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το BeneFIX και ποια είναι η χρήση του

Το BeneFIX είναι ένα ενέσιμο προϊόν παράγοντα θρόμβωσης (πήξης) IX το οποίο παράγεται με την τεχνολογία ανασυνδουασμένου DNA. Το δραστικό συστατικό του BeneFIX είναι nonacog alfa. Άτομα τα οποία έχουν γεννηθεί με αιμορροφιλία Β (νόσος Christmas) στερούνται επαρκούς δράσης του παράγοντα πήξης IX για τον έλεγχο της αιμορραγίας. Το BeneFIX δρα αντικαθιστώντας τον παράγοντα IX στους ασθενείς με αιμορροφιλία Β, επιτρέποντας έτσι την πήξη του αίματός τους.

Το BeneFIX χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και πρόληψη των αιμορραγιών σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα πήξης IX) σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το BeneFIX

#### Μην πάρετε το BeneFIX

- σε περίπτωση αλλεργίας στο nonacog alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στις πρωτεΐνες χάμστερ.

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το BeneFIX.

- Επισκεφτείτε αμέσως το γιατρό σας αν η αιμορραγία σας δε σταματήσει όπως αναμένεται.
- Αλλεργικές αντιδράσεις είναι πιθανές. Το προϊόν μπορεί να περιέχει ίχνη από πρωτεΐνες χάμστερ (βλέπε Μην πάρετε το BeneFIX). Δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές αντιδράσεις (σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις) έχουν σημειωθεί με προϊόντα του παράγοντα IX, συμπεριλαμβανομένου και του BeneFIX. Πρώιμα σημεία των αλλεργικών αντιδράσεων περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, δύσπνοια, οίδημα, κνίδωση, κνησμό, γενικευμένη κνίδωση, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, συριγμό, υπόταση, θαμβή όραση και αναφυλαξία (σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία κατά την κατάποση και/ή την αναπνοή, ερυθρότητα ή πρήξιμο στο πρόσωπο και/ή στα χέρια).
- Αν παρατηρηθούν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις αναφυλακτικού τύπου, **θα πρέπει να διακόψετε αμέσως τη χορήγηση του BeneFIX, να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας ή να αναζητήσετε αμέσως επείγουσα ιατρική φροντίδα.** Σε περίπτωση σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, η χρήση μίας εναλλακτικής θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.
- Εξουδετερωτικά αντισώματα (αναστολείς) έναντι της δραστηριότητας του παράγοντα είναι ένα όχι συχνό συμβάν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή με προϊόντα που περιέχουν τον παράγοντα IX. Ωστόσο, όπως με όλα τα προϊόντα που περιέχουν παράγοντα IX, πρέπει να παρακολουθείστε προσεκτικά για ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα IX κατά τη διάρκεια της αγωγής με BeneFIX.
- Η έρευνα έχει δείξει συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης αναστολέα του παράγοντα IX και αλλεργικών αντιδράσεων. Επομένως, αν παρουσιάσετε αλλεργικές αντιδράσεις όπως αυτές που περιγράφονται παραπάνω, πρέπει να εξεταστείτε για την παρουσία αναστολέα. Πρέπει να σημειωθεί ότι ασθενείς με αναστολέα του παράγοντα IX μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια μελλοντικής αγωγής με το BeneFIX.
- Η παραγωγή του παράγοντα IX στον οργανισμό ελέγχεται από το γονίδιο του παράγοντα IX. Σε ασθενείς με συγκεκριμένες μεταλλάξεις του γονιδίου του παράγοντα IX όπως μείζονος διαγραφής, οι πιθανότητες να αναπτύξουν αναστολέα του παράγοντα IX και/ή να εμφανίσουν αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να είναι μεγαλύτερες. Συνεπώς, αν γνωρίζετε ότι έχετε τέτοιου είδους μετάλλαξη, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας παρακολουθεί πιο στενά για σημεία αλλεργικής αντίδρασης, ιδιαίτερα όταν ξεκινάτε τη λήψη του BeneFIX για πρώτη φορά.
- Λόγω του κινδύνου αλλεργικών αντιδράσεων του παράγοντα IX, οι πρώτες σας χορηγήσεις του BeneFIX θα πρέπει να πραγματοποιούνται υπό ιατρική παρακολούθηση όπου θα είναι δυνατόν να παρέχεται κατάλληλη ιατρική φροντίδα για αλλεργικές αντιδράσεις.
- Ακόμη και σε απουσία αναστολέων του παράγοντα IX, μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις του BeneFIX από αυτές που απαιτούνταν για άλλα προερχόμενα από το πλάσμα προϊόντα του παράγοντα IX, τα οποία μπορεί να έχετε λάβει προηγουμένως. Ως εκ τούτου, στενή παρακολούθηση της δραστηριότητας του παράγοντα IX στο πλάσμα (η οποία μετράει τη δυνατότητα του αίματός σας να σχηματίζει θρόμβους) πρέπει να πραγματοποιείται με σκοπό να ρυθμιστούν οι δόσεις κατάλληλα. Αν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με τις συνιστώμενες δόσεις, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.
- Αν πάσχετε από ηπατική ή καρδιακή νόσο, ή αν έχετε χειρουργηθεί πρόσφατα, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για επιπλοκές στην πήξη του αίματος (πηκτικότητα).
- Έχει αναφερθεί νεφρική δυσλειτουργία (νεφρωσικό σύνδρομο) μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων παράγοντα IX προερχόμενου από το πλάσμα σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β που έχουν αναπτύξει αναστολείς του παράγοντα IX και έχουν ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων.

- Δεν έχουν συλλεχθεί επαρκή στοιχεία από κλινικές μελέτες για τη θεραπευτική αγωγή ασθενών με BeneFIX που δεν έχουν προηγουμένως λάβει αγωγή (ασθενείς που δεν έχουν λάβει ποτέ προηγούμενη έγχυση με τον παράγοντα IX).
- Συνιστάται να καταγράφετε το όνομα και τον αριθμό παρτίδας του προϊόντος, κάθε φορά που χρησιμοποιείτε το BeneFIX. Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τις αποσπώμενες ετικέτες που υπάρχουν στο φιαλίδιο για να καταγράψετε τον αριθμό παρτίδας στο ημερολόγιό σας ή για την αναφορά οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών.

### **Άλλα φάρμακα και BeneFIX**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

### **Κόση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, πρέπει να πάρετε BeneFIX μόνο μετά από συγκεκριμένες οδηγίες του γιατρού σας. Δεν είναι γνωστό κατά πόσον το BeneFIX μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε αγέννητο μωρό όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να διακόψετε τη θεραπεία με BeneFIX αν θηλάζετε ή αν μείνετε έγκυος.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το BeneFIX δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **Το BeneFIX περιέχει νάτριο**

Μετά την ανασύσταση, το BeneFIX περιέχει λιγότερο από 0,2 mmol νατρίου (4,6 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Ωστόσο, ανάλογα με το σωματικό βάρος σας και τη δόση του BeneFIX που παίρνετε, θα μπορούσατε να λάβετε πολλαπλά φιαλίδια. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη νατρίου.

## **3. Πώς να πάρετε το BeneFIX**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη δόση του BeneFIX που θα σας χορηγηθεί. Η δόση αυτή και η διάρκεια θα εξαρτηθούν από τις ατομικές σας ανάγκες για θεραπεία υποκατάστασης του παράγοντα IX και από το πόσο γρήγορα το σώμα σας καταναλώνει τον παράγοντα IX, τα οποία πρέπει να ελέγχονται τακτικά. Πιθανό να παρατηρήσετε μια διαφορά στη δόση που λαμβάνετε αν αλλάξετε από ένα προϊόν παράγοντα IX που προέρχεται από πλάσμα σε BeneFIX.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση του BeneFIX που λαμβάνετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### **Ανασύσταση και χορήγηση**

Οι παρακάτω διαδικασίες παρέχονται ως γενικές οδηγίες για την ανασύσταση και χορήγηση του BeneFIX. Οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν τις συγκεκριμένες διαδικασίες φλεβοκέντησης που παρέχονται από το γιατρό τους.

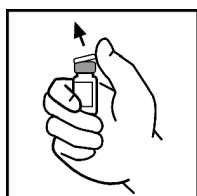
Το BeneFIX χορηγείται με ενδοφλέβια (IV) έγχυση μετά από ανασύσταση της σκόνης για ένεση με τον παρεχόμενο διαλύτη (ένα διάλυμα χλωριούχου νατρίου (άλας)) στην προγεμισμένη σύριγγα.

Πάντα να πλένετε τα χέρια σας, πριν πραγματοποιήσετε τις ακόλουθες διαδικασίες. Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική (τεχνική η οποία είναι καθαρή και ελεύθερη από μικρόβια) κατά τη διαδικασία ανασύστασης.

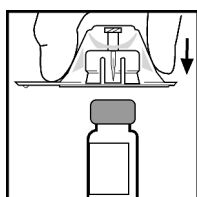
### **Ανασύσταση:**

Το BeneFIX θα χορηγείται με ενδοφλέβια (IV) έγχυση μετά από ανασύσταση της με στείρο διαλύτη για ενέσιμα.

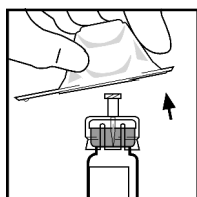
1. Αφήστε το φιαλίδιο της λυοφιλοποιημένης (αφυδατωμένης με ξηρά ψύξη) σκόνης BeneFIX και την προγεμισμένη σύριγγα να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου.
2. Βγάλετε το πλαστικό καπάκι από το φιαλίδιο του BeneFIX, για να αποκαλυφθεί το κεντρικό μέρος του ελαστικού πώματος.



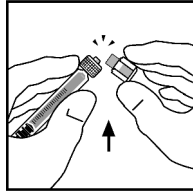
3. Σκουπίστε το επάνω μέρος του φιαλιδίου με ένα παρεχόμενο τολύπιο βαμβακιού με οινόπνευμα ή χρησιμοποιήστε άλλο αντισηπτικό διάλυμα και αφήστε το να στεγνώσει. Αφού το καθαρίσετε, μην αγγίζετε το ελαστικό πώμα με τα χέρια σας και μην αφήσετε να έλθει σε επαφή με οποιαδήποτε επιφάνεια.
4. Αφαιρέστε το κάλυμμα από την διαφανή πλαστική συσκευασία του προσαρμογέα φιαλιδίου. Μη βγάλετε τον προσαρμογέα από την συσκευασία.
5. Τοποθετήστε το φιαλίδιο πάνω σε μια επίπεδη επιφάνεια. Κρατώντας τον προσαρμογέα με τη συσκευασία, τοποθετήστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου πάνω στο φιαλίδιο. Πιέστε σταθερά προς τα κάτω την συσκευασία του προσαρμογέα μέχρι ο προσαρμογέας εφαρμόσει κάνοντας κλικ στο πάνω μέρος του φιαλιδίου, με την ακίδα του προσαρμογέα να διαπερνά το πώμα του φιαλιδίου.



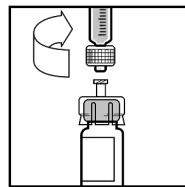
6. Αφαιρέστε τη συσκευασία από τον προσαρμογέα και απορρίψτε την.



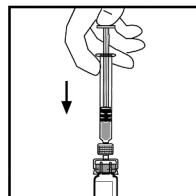
7. Προσαρτήστε το έμβολο στη σύριγγα με το διαλύτη πιέζοντας και περιστρέφοντας το έμβολο σταθερά.
8. Αποσπάστε το πλαστικό προστατευτικό καπάκι από τη σύριγγα με το διαλύτη τσακίζοντας το διάτρητο τμήμα του καπακιού. Αυτό γίνεται λυγίζοντας το καπάκι προς τα πάνω και προς τα κάτω, μέχρι να σπάσει η διάτρηση. Μην αγγίζετε την εσωτερική επιφάνεια του καπακιού ή την άκρη της σύριγγας. Το καπάκι μπορεί να χρειαστεί να επανατοποθετηθεί (αν το ανασυσταθέν BeneFIX δε χορηγηθεί αμέσως), επομένως βάλτε το στην άκρη τοποθετώντας το στην άνω επιφάνειά του.



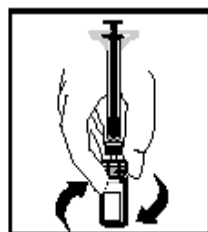
9. Τοποθετήστε το φιαλίδιο πάνω σε μια επίπεδη επιφάνεια. Συνδέστε τη σύριγγα με το διαλύτη στον προσαρμογέα φιαλιδίου εισάγοντας την άκρη της σύριγγας στο άνοιγμα του προσαρμογέα πιέζοντας και στρέφοντας τη σύριγγα σταθερά με τη φορά των δεικτών του ρολογιού, μέχρι η σύνδεση να είναι ασφαλής.



10. Συμπέστε αργά το έμβολο ώστε να εισάγετε όλο το διαλύτη στο φιαλίδιο με το BeneFIX.



11. Με τη σύριγγα ακόμη συνδεδεμένη με τον προσαρμογέα, περιστρέψτε ελαφρά το φιαλίδιο μέχρι να διαλυθεί η σκόνη.

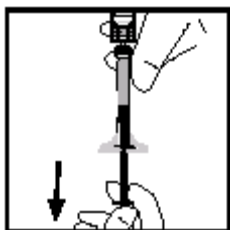


12. Θα πρέπει να εξετασθεί οπτικά το τελικό διάλυμα πριν τη χορήγηση για μικρά σωματίδια. Το διάλυμα θα πρέπει να φαίνεται διαγυές και άχρωμο.

Σημείωση: Αν χρησιμοποιείτε περισσότερα από ένα φιαλίδια BeneFIX ανά έγχυση, κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να ανασυσταθεί σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες. Η σύριγγα με το διαλύτη θα πρέπει να αφαιρεθεί, αφήνοντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου στη θέση του, και μία ξεχωριστή μεγάλη «luer lock» σύριγγα (μία συσκευή που συνδέει τη σύριγγα με το φιαλίδιο)

μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αναρροφήσει το ανασυσταθέν περιεχόμενο από κάθε ξεχωριστό φιαλίδιο.

13. Εξασφαλίζοντας ότι το έμβολο της σύριγγας είναι ακόμη τελείως πιεσμένο, αναστρέψτε το φιαλίδιο. Αναρροφήστε αργά όλο το διάλυμα μέσα στη σύριγγα.



14. Αποσυνδέστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου τραβώντας ελαφρά και στρέφοντας τη σύριγγα με φορά αντίθετη από τη φορά των δεικτών του ρολογιού. Απορρίψτε το φιαλίδιο με τον προσαρτημένο προσαρμογέα.

Σημείωση: Εάν το διάλυμα δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, το καπάκι της σύριγγας θα πρέπει να επανατοποθετηθεί προσεκτικά. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας ή την εσωτερική επιφάνεια του καπακιού.

Μετά την ανασύσταση, το BeneFIX πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως ή εντός 3 ωρών. Το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

#### **Χορήγηση (Ενδοφλέβια Ένεση):**

Το BeneFIX πρέπει να χορηγείται με την παρεχόμενη προγεμισμένη με διαλύτη σύριγγα ή με μία αποστειρωμένη πλαστική «luer lock» σύριγγα μίας χρήσης. Επίσης, το διάλυμα πρέπει να αναρροφάται από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου.

Το BeneFIX πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα αρκετών λεπτών. Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει το συνιστώμενο ρυθμό έγχυσης έτσι ώστε να κάνει την έγχυση πιο άνετη.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συσσώρευσης (συγκόλλησης) των ερυθροκυττάρων μέσα στο σωλήνα/σύριγγα κατά τη χορήγηση του BeneFIX. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που να συσχετίζονται με αυτή την παρατήρηση. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το φαινόμενο της αιμοσυγκόλλησης, είναι σημαντικό να περιορίζεται η ποσότητα αίματος που εισάγεται στο σωλήνα. Δεν πρέπει να εισέλθει αίμα στη σύριγγα. Αν παρατηρηθεί συσσώρευση των ερυθροκυττάρων μέσα στο σωλήνα/σύριγγα, απορρίψτε όλο το υλικό (σωλήνας, σύριγγα και διάλυμα BeneFIX) και συνεχίστε τη χορήγηση με μια νέα συσκευασία.

Επειδή η χρήση του BeneFIX με συνεχή έγχυση (στάγδην) δεν έχει αξιολογηθεί, το BeneFIX δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα έγχυσης ή να χορηγείται στάγδην.

Παρακαλούμε, απορρίψτε όλο το αχρησιμοποίητο διάλυμα, τα άδεια φιαλίδια και τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες, σε κατάλληλο περιέκτη για απόρριψη σκουπιδιών που θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβες σε άλλους, εάν δε γίνουν κατάλληλοι χειρισμοί.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση BeneFIX από την κανονική**

Παρακαλούμε, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως, εάν σας έχει χορηγηθεί περισσότερο BeneFIX από όσο ο γιατρός σας συνιστά.

## **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το BeneFIX**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το BeneFIX χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Υπερευαισθησία/αλλεργικές αντιδράσεις**

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου είναι πιθανές με το BeneFIX. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού, αίσθημα καψίματος και τσιμπήματος στη θέση της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, φαγούρα, πονοκέφαλο, κνίδωση, χαμηλή αρτηριακή πίεση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, γρήγορη καρδιακή συχνότητα, σφίξιμο στο στήθος, μυρμηγκιάσματα, έμετο, συριγμό. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι αντιδράσεις αυτές έχουν εξελιχθεί σε σοβαρή αναφυλαξία. Αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν μαζί με την ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα ΙΧ (βλέπε επίσης “Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις”).

Οι αντιδράσεις αυτές είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή. Εάν συμβούν αλλεργικές/αναφυλακτικές αντιδράσεις, **πρέπει να σταματήσετε αμέσως την έγχυση και να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας ή να αναζητήσετε αμέσως επείγουσα ιατρική φροντίδα.** Η απαιτούμενη θεραπεία εξαρτάται από τη φύση και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. επίσης “Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις”).

#### **Ανάπτυξη αναστολέων**

Οι ασθενείς που πάσχουν από αιμορροφιλία Β μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (αναστολείς) έναντι του παράγοντα ΙΧ. Αν εμφανισθούν τέτοιοι αναστολείς, μια ένδειξη μπορεί να είναι η αύξηση της ποσότητας BeneFIX που τυπικά απαιτείται για τη θεραπεία αιμορραγίας και/ή συνεχιζόμενη αιμορραγία μετά την αγωγή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επικοινωνία με ένα κέντρο εξειδικευμένο στην αιμορροφιλία. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να σας παρακολουθεί για την ανάπτυξη αναστολέων (βλέπε “Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις”).

Μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων παράγοντα ΙΧ προερχόμενου από το πλάσμα με σκοπό την επιχειρούμενη επαγωγή ανοσολογικής ανοχής, έχει αναφερθεί νεφρική δυσλειτουργία σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β που έχουν αναπτύξει αναστολείς του παράγοντα ΙΧ και έχουν ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων (βλέπε επίσης “Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις”).

#### **Συμβάντα θρόμβωσης**

Το BeneFIX μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης (μη φυσιολογικός σχηματισμός θρόμβων αίματος) στο σώμα σας αν έχετε παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη θρόμβων αίματος, συμπεριλαμβανομένου παραμένοντα φλεβικού καθετήρα. Υπάρχουν αναφορές σοβαρών συμβάντων πήξης του αίματος, συμπεριλαμβανομένου σχηματισμού απειλητικών για τη ζωή θρόμβων αίματος σε βρέφη σε κρίσιμη κατάσταση, κατά τη διάρκεια χορήγησης BeneFIX με συνεχή έγχυση μέσω καθετήρα σε κεντρική φλέβα. Περιπτώσεις περιφερικής θρομβοφλεβίτιδας (πόνος και ερυθρότητα των φλεβών) και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (θρόμβοι αίματος των άκρων) έχουν επίσης αναφερθεί. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, το BeneFIX χορηγήθηκε με συνεχή έγχυση, η οποία δεν είναι εγκεκριμένος τρόπος χορήγησης.



**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)

- Πονοκέφαλος
- Βήχας
- Πυρετός

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις
- Ζάλη, μεταβολή της γεύσης
- Φλεβίτιδα (πόνος και ερυθρότητα στο δέρμα), έξαψη
- Έμετος, ναυτία
- Εξάνθημα, κνίδωση
- Δυσφορία στο στήθος (συμπεριλαμβανομένου πόνου στο στήθος)
- Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης (συμπεριλαμβανομένων φαγούρας και ερυθρότητας στο σημείο της έγχυσης), πόνος και ενόχληση στο σημείο της έγχυσης

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολείς)
- Κυτταρίτιδα στο σημείο της έγχυσης (πόνος και ερυθρότητα του δέρματος)
- Υπνηλία, τρόμος
- Διαταραχές στην όραση (συμπεριλαμβανομένων θαμπής όρασης, εμφάνισης κηλίδων/λάμψεων)
- Γρήγορη καρδιακή συχνότητα, χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Έμφρακτο νεφρού (διακοπή στην παροχή αίματος στον νεφρό)

**Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αναφυλακτική αντίδραση
- Θρομβωτικά επεισόδια (μη φυσιολογικά πήγματα αίματος)
- Έλλειψη ανταπόκρισης στη θεραπεία (αποτυχία να σταματήσουν ή να προληφθούν αιμορραγικά επεισόδια)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το BeneFIX**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στο φιαλίδιο. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το BeneFIX πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C και πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα.

Μην καταψύχετε, ώστε να αποφευχθεί φθορά της προγεμισμένης σύριγγας.

Χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως αλλά όχι περισσότερο από 3 ώρες.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή άχρωμο.

Χρησιμοποιήστε μόνο την παρεχόμενη προγεμισμένη σύριγγα που υπάρχει στο κουτί για ανασύσταση. Άλλες αποστειρωμένες σύριγγες μιας χρήσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για χορήγηση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το BeneFIX

- Η δραστική ουσία είναι το nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης ΙΧ). Κάθε φιαλίδιο του BeneFIX περιέχει ονομαστική ποσότητα 250, 500, 1000, 1500, 2000 IU ή 3000 IU του nonacog alfa.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, γλυκίνη, L-ιστιδίνη, Πολυσορβικό 80. Παρέχεται επίσης, ένας διαλύτης (διάλυμα 0,234 % χλωριούχου νατρίου) για την ανασύσταση.
- Μετά την ανασύσταση με τον παρεχόμενο διαλύτη (διάλυμα 0,234 % χλωριούχου νατρίου), κάθε φιαλίδιο περιέχει 50, 100, 200, 300, 400 IU ή 600 IU του nonacog alfa ανά ml (Βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1. Περιεκτικότητες του BeneFIX ανά ml του έτοιμου διαλύματος για ένεση

Ποσότητα BeneFIX ανά φιαλίδιο	Ποσότητα BeneFIX ανά 1 ml του έτοιμου διαλύματος για ένεση
250 IU	50 IU
500 IU	100 IU
1000 IU	200 IU
1500 IU	300 IU
2000 IU	400 IU
3000 IU	600 IU

### Εμφάνιση του BeneFIX και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το BeneFIX παρέχεται ως κόνις για ένεση σε γυάλινο φιαλίδιο και ο διαλύτης παρέχεται σε μία προγεμισμένη σύριγγα.

Τα περιεχόμενα της συσκευασίας είναι:

- ένα φιαλίδιο με σκόνη BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 IU ή 3000 IU
- μία προγεμισμένη σύριγγα με διαλύτη, 5 ml στείρου ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου για ανασύσταση, με ένα έμβολο
- ένας αποστειρωμένος προσαρμογέας φιαλιδίου της συσκευής ανασύστασης
- ένα αποστειρωμένο σετ έγχυσης
- δύο τολύπια βαμβακιού με οινόπνευμα
- ένας λευκοπλάστης
- μία γάζα

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

## **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ηrvatska**

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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/XXXX}**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.