

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BeneFIX 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
BeneFIX 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
BeneFIX 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
BeneFIX 1500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
BeneFIX 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
BeneFIX 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

BeneFIX 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 250 RÜ alfanonakogi (rekombinantne IX hüübimisfaktor). Pärast lahustamist pakendis oleva 5 ml (0,234%) naatriumkloriidi süstelahusega sisaldab lahuse 1 ml ligikaudu 50 RÜ alfanonakogi.

BeneFIX 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 500 RÜ alfanonakogi (rekombinantne IX hüübimisfaktor). Pärast lahustamist pakendis oleva 5 ml (0,234%) naatriumkloriidi süstelahusega sisaldab lahuse 1 ml ligikaudu 100 RÜ alfanonakogi.

BeneFIX 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 1000 RÜ alfanonakogi (rekombinantne IX hüübimisfaktor). Pärast lahustamist pakendis oleva 5 ml (0,234%) naatriumkloriidi süstelahusega sisaldab lahuse 1 ml ligikaudu 200 RÜ alfanonakogi.

BeneFIX 1500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 1500 RÜ alfanonakogi (rekombinantne IX hüübimisfaktor). Pärast lahustamist pakendis oleva 5 ml (0,234%) naatriumkloriidi süstelahusega sisaldab lahuse 1 ml ligikaudu 300 RÜ alfanonakogi.

BeneFIX 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 2000 RÜ alfanonakogi (rekombinantne IX hüübimisfaktor). Pärast lahustamist pakendis oleva 5 ml (0,234%) naatriumkloriidi süstelahusega sisaldab lahuse 1 ml ligikaudu 400 RÜ alfanonakogi.

BeneFIX 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 3000 RÜ alfanonakogi (rekombinantne IX hüübimisfaktor). Pärast lahustamist pakendis oleva 5 ml (0,234%) naatriumkloriidi süstelahusega sisaldab lahuse 1 ml ligikaudu 600 RÜ alfanonakogi.

Tugevus (RÜ) on määratud kasutades Euroopa Farmakopöa üheastmelist hüübimistesti. BeneFIXi spetsiifiline aktiivsus on mitte vähem kui 200 RÜ 1 mg valgu kohta.

BeneFIX sisaldab rekombinantset IX hüübimisfaktorit (INN=nonacogum alfa). Alfononakog on puhastatud valk, milles 415 aminohapet on ühes ahelas. Selle primaarne aminohapete järjestus on võrreldav vereplasmast toodetava IX faktori Ala¹⁴⁸ alleelse vormiga ja rekombinantse molekuli mõned post-translatsioonilised modifikatsioonid erinevad vereplasmast toodetud molekuli omadest. Rekombinantne IX hüübimisfaktor on glükoproteiin, mida sekreteerivad hiina hamstri munasarjade rakuliinist toodetud geneetiliselt muudetud imetajarakud.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

BeneFIX 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 1500 RÜ, 2000 RÜ, 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Süstelahuse pulber ja lahusti.

Valge/peaaegu valge pulber ning selge ja värvitu lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksude ravi ja profülaktika B-hemofiilia (IX faktori kaasasündinud puudulikkus) patsientidel.

BeneFIXi võib kasutada kõigis vanuserühmades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb läbi viia hemofiiliaravi kogemusega arsti järelevalve all.

Ravi jälgimine

Ravikuuri ajal on soovitatav määrata nõuetekohaselt IX faktori taset, et selle põhjal valida manustatavaid annuseid ja infusioonide kordamise sagedust. Patsientide vastus IX faktorile võib olla individuaalne, mis väljendub erinevates poolväärtusaegades ja taastumise tasemetes. Ala- või ülekaalulistel patsientidel võib vajalik olla annuse kohandamine kehakaalu järgi. Eriti suuremate operatsioonide puhul on vajalik asendusravi täpne jälgimine hüübimisanalüüsi abil (IX faktori aktiivsus vereplasmas).

Kui IX faktori aktiivsuse määramisel patsientide vereproovides kasutatakse *in vitro* tromboplastiini ajal (aPTT) põhinevat üheastmelist hüübimisanalüüsi, võib analüüsis kasutatav aPTT reaktiiv liik ja võrdlusstandard plasma IX faktori aktiivsuse tulemusi oluliselt mõjutada. See on eriti tähtis juhul, kui muutuvad labor ja/või analüüsis kasutatavad reaktiivid.

Annustamine

Asendusravi annus ja kestus sõltuvad IX faktori puudulikkuse raskusest, verejooksu asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatava IX faktori ühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud IX faktori toodetele kehtiva WHO standardiga. IX faktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsentides (võrreldes terve inimese plasmaga) või rahvusvahelistes ühikutes (võrreldes rahvusvahelise standardiga IX faktori määramiseks vereplasmas).

Üks IX faktori aktiivsuse rahvusvaheline ühik (RÜ) on võrdne IX faktori hulga ühes milliliitris normaalses inimplasmas.

Asendusravi vajadusel

BeneFIXi vajaliku annuse arvutamisel tuleb lähtuda uurimuse tulemusest, et 1 ühik IX faktori aktiivsust manustatuna 1 kg kehakaalu kohta suurendab IX faktori taset \geq 12-aastaste patsientide vereringes keskmiselt 0,8 RÜ/dl (vahemikus 0,4 kuni 1,4 RÜ/dl) (täpsem teave on lõigus 5.2).

Vajalik annus määratakse kindlaks järgmise valemiga:

Vajalik IX faktori RÜ arv	=	kehakaal (kg)	X	vajalik IX faktori taseme tõus (%) või (RÜ/dl)	X	leitud taastumuse pöördväärtus
---------------------------	---	---------------	---	--	---	--------------------------------

Näide: Kui leitud taastumus on 0,8 RÜ/dl, siis on valem järgmine:

Vajalik IX faktori RÜ arv	=	kehakaal (kg)	X	vajalik IX faktori taseme tõus (%) või (RÜ/dl)	X	1,3 RÜ/kg
---------------------------	---	---------------	---	--	---	-----------

Manustatav kogus ja manustamissagedus tuleb alati valida lähtuvalt kliinilisest toimest konkreetsele patsiendile.

Järgmiste veritsemisnähtude korral ei tohi IX faktori aktiivsus langeda vastaval perioodil alla märgitud aktiivsuse taset vereplasmas (%-des normaalsest või RÜ/dl). Veritsemisnähtude ja operatsioonide korral võib annustamisel juhinduda järgmisest tabelist:

Verejooksu liik/ operatsiooni liik	Vajalik IX faktori tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundides)/ ravi kestus (päevades)
Verejooks		
Varane hemartroos, verejooks lihasesse või suuõõne veritsus	20...40	Korrata iga 24 tunni järel. Vähemalt 1 päev, kuni verejooksu (millele viitab valu) lõppemiseni või paranemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, verejooks lihasesse või hematoom	30...60	Korrata infusiooni iga 24 tunni järel 3...4 päeva või kauem, kuni valu ja äge vigastus kaovad.
Eluohtlikud verejooksud	60...100	Korrata infusiooni iga 8 kuni 24 tunni järel kuni ohu möödumiseni.
Operatsioon		
Väiksem sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt 1 päev, kuni paranemiseni.
Ulatuslik	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel, kuni haav on piisavalt paranenud, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva jooksul, et IX faktori aktiivsus püsiks 30%...60% (RÜ/dl).

Profülaktika

B-hemofiiliaga patsientidele võib BeneFIXi manustada pikaajaliseks verejooksude profülaktikaks. Rutiinse sekundaarse profülaktika kliinilises uuringus oli keskmine annus varem ravitud patsientidel 40 RÜ/kg (vahemikus 13 kuni 78 RÜ/kg) 3...4-päevaste intervallidega.

Mõnel juhul, eriti noorematel patsientidel, tuleb annustamisintervalle lühendada või peab kasutama suuremaid annuseid.

Lapsed

BeneFIXi kasutamise kohta alla 6 aasta vanustel lastel seoses asendusravi vajaduse ja kirurgilise raviga ei ole piisavalt andmeid.

Keskmine profülaktiline annus (\pm standardhälve) oli 63,7 (\pm 19,1) RÜ/kg 3...7-päevaste intervallidega. Noorematel patsientidel võib osutada vajalikuks annustamisintervalle lühendada või kasutada suuremaid annuseid. IX faktori tarbimine oli 22 uuritud patsiendil igapäevase profülaktika korral 4607 (\pm 1849) RÜ/kg aastas ja 378 (\pm 152) RÜ/kg kuus.

IX faktori aktiivsust vereplasmas tuleb vastavalt kliinilistele näidustustele hoolikalt jälgida ning arvutada farmakokineetilised parameetrid, näiteks taastumus ja poolväärtusaeg, vastavalt kliinilistele näidustustele ning annuseid vastavalt kohandada.

Eakad

BeneFIXi kliinilised uuringud ei hõlmanud piisaval hulgal üle 65-aastaseid patsiente, et välja selgitada, kas nad reageerivad ravile samamoodi kui nooremad inimesed. Nagu kõikide teiste BeneFIXi saavate patsientide puhul, peab eakatel annuse individuaalselt valima.

Manustamisviis

BeneFIXi manustatakse intravenoosse infusiooni teel süstelahusena, mis on valmistatud lüofiliseeritud süstelahuse pulbri lahustamise teel steriilse 0,234% naatriumkloriidi lahusega (vt lõik 6.6).

BeneFIXi tuleb manustada aeglase infusioonikiirusega. Enamikul juhtudel on kasutatud infusioonikiirust kuni 4 ml minutis. Tuleb valida patsiendile mugav manustamiskiirus.

Mis tahes ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel, mis arvatakse olevat seotud BeneFIXi manustamisega, peab infusiooni kiirust vähendama või infusiooni katkestama (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Punaste vereliblede aglutinatsioon voolikus/süstlas

BeneFIXi manustamisel on teatatud punaste vereliblede aglutinatsioonist voolikus/süstlas. Selle ilminguga seoses ei ole täheldatud ühtegi kõrvaltoimet. Aglutinatsiooni võimaluse vähendamiseks on oluline piirata voolikusse siseneva vere kogust. Veri ei tohi süstlasse sattuda. Kui voolikus/süstlas täheldatakse punaste vereliblede aglutinatsiooni, kõrvaldage kõik materjalid kasutusest (voolikud, süstal ja BeneFIXi lahus) ning jätkake manustamist uue pakendiga.

Püsiinfusioon

Manustamist pideva infusioonina ei ole heaks kiidetud ning see ei ole soovitatav (vt ka lõigud 4.4 ja 6.6).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teadaolev allergiline reaktsioon hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Patsiendid võivad viaalil oleva lahtitõmmatava etiketi oma päevikusse kleepida, et dokumenteerida partii number või mis tahes kõrvaltoimed.

Ülitundlikkus

BeneFIXi kasutamisel võivad tekkida allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid. Toode sisaldab minimaalselt hamstri proteiine. IX faktori preparaate, sealhulgas BeneFIXi kasutamisel on tekkinud ka potentsiaalselt eluohtlikke anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone. Patsiente peab nõustama, et ülitundlikkusnähtude tekkimisel tuleb ravimi kasutamine kohe lõpetada ja arstiga ühendust võtta. Patsiente tuleb informeerida ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest, mille hulka kuuluvad hingamisraskused, hingeldus, turse, nahapõletik, generaliseerunud urtikaaria, kihelus (sügelus), pitsitustunne rinnus, bronhospasm, larüngospasm, kähisev hingamine, hüpotensioon, nägemise ähmastumine ja anafülaksia.

Mõnedel juhtudel on need reaktsioonid progresseerunud raske anafülaksiani. Šoki korral tuleb järgida šoki ravile kehtivaid meditsiinilisi standardeid. Raskete allergiliste reaktsioonide korral tuleb mõelda alternatiivsete hemostaatiliste meetmete kasutamisele.

Inhibiitorid

Inhibiitorite tekkimine on varem ravitud patsientidel IX faktorit sisaldavate toodete manustamisel aegajalt esinevaks kõrvalnähuks. Kuna kliinilistes uuringutes tekkisid ühel varem ravitud patsiendil BeneFIXi toimel kliiniliselt olulised madala tasemega inhibiitorid ning rekombinantse IX faktori antigeensusest on veel vähe teada, tuleb BeneFIXiga ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida IX faktori inhibiitorite tekkimise suhtes, tiitrides inhibiitoreid Bethesda ühikutes, kasutades sobivat bioloogilist analüüsi.

Kirjanduses on andmeid IX faktori inhibiitorite esinemise ja allergiliste reaktsioonide vahelise korrelatsiooni kohta. Seepärast tuleb patsiente, kellel on allergilised reaktsioonid, uurida inhibiitori olemasolu suhtes. Tuleb arvestada, et IX faktori inhibiitoritega patsientidel võib olla IX faktori jätkuval manustamisel suurem anafülaksia risk. Esialgsed andmed näitavad, et patsiendi IX faktori geenis oluliste deletsioonmutatsioonide esinemine võib olla seotud inhibiitorite moodustumise riski ja ägedate ülitundlikkusreaktsioonide riski kasvuga. Patsiente, kellel on suured IX faktori geeni deletsioonmutatsioonid, tuleks hoolikalt jälgida ägedate ülitundlikkusreaktsioonide sümptomite suhtes, eelkõige toote kasutamise algetappidel.

IX faktori kontsentratsioonide kasutamisega kaasneva allergiliste reaktsioonide riski tõttu tuleb IX faktorit manustada algul raviarsti juhiste kohaselt meditsiinilise järelevalve all, et võimaldada allergiliste reaktsioonide tekkel vajalikku meditsiinilist abi.

Tromboos

Kuigi BeneFIX sisaldab ainult IX faktorit, tuleb arvestada ka tromboosi ja dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK-sündroomi) riskiga. Kuna IX faktori kompleksi kontsentratsioonide kasutamist on seostatud tromboosiliste komplikatsioonidega, võib IX faktorit sisaldavate ravimite kasutamine olla potentsiaalselt ohtlik fibrinolüüsi nähtudega haigetel ja DIK-sündroomiga haigetel. Trombootiliste komplikatsioonide potentsiaalse riski tõttu tuleb varajaste trombootilise ja kurnava koagulopaatia nähtude ilmnemisel teostada vastavad bioloogilised testid, kui seda preparaati manustatakse maksahaigetele, operatsioonijärgselt, vastsündinud lastele ning trombootiliste nähtude või DIK-sündroomiga haigetele. Sellistel juhtudel tuleb hinnata BeneFIXiga ravimise kasulikkust nende komplikatsioonide riski suhtes.

BeneFIXi pideva infusioonina manustamise ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud (vt ka lõigud 4.2 ja 4.8). Turuletulekujärgselt on teatatud trombootiliste nähtude tekkimisest, sealhulgas eluohtliku ülemise õnesveeni sündroomi esinemisest kriitilises seisundis vastsündinutel BeneFIXi manustamise ajal pideva infusioonina tsentraalse veenikateetri kaudu (vt ka lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed häired

Olemasolevate kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel võib IX faktori asendusravi kardiovaskulaarset riski suurendada.

Nefrootiline sündroom

On teatatud nefrootilise sündroomi tekkimisest immuuntolerantsuse esilekutsumise järgselt B-hemofiilia haigetel, kellel on IX faktori inhibiitorid ja varem esinenud allergilisi reaktsioone. BeneFIXi kasutamise ohutus ja efektiivsus immuuntolerantsuse esilekutsumiseks ei ole tõestatud.

Populatsioonide erirühmad

Varem mitteravitud patsientidel BeneFIXiga läbi viidud kliinilised uuringud ei ole andnud piisavalt andmeid.

Naatriumisaldus

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab BeneFIX 0,2 mmol (4,6 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Olenevalt patsiendi kehakaalust ja BeneFIXi annustamisest võivad patsiendid saada mitu viaali. Sellega tuleb arvestada madala soolasisaldusega dieedil olevatel patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimese IX hüübimisfaktori (rDNA) preparaatide koostoimetest teiste ravimitega ei ole teatatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

IX faktoriga ei ole loomadel reproduktsiooniuringuid läbi viidud. Kuna naistel esineb B-hemofiilia harva, IX faktori kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seepärast tuleb IX faktorit kasutada raseduse ja imetamise ajal vaid siis, kui see on kindlalt näidustatud.

BeneFIXi toime fertiilsusele ei ole tõestatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

BeneFIX ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Teatatud on ülitundlikkuse või allergiliste reaktsioonide (mille hulka võivad kuuluda angioödem, põletav või torkiv tunne infusioonikohas, külmavärinad, punetus, generaliseerunud urtikaaria, peavalu, nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pitsitus rindkeres, surin, oksendamine, hingeldus) esinemisest ja mõnel juhul on need arenenud raskeks anafülaksiaks (sealhulgas šokk). Mõned neist reaktsioonidest on arenenud raskeks anafülaksiaks ja need on tekkinud tihedas ajalises seoses IX faktori inhibiitorite tekkega (vt ka lõik 4.4). Nefrootilisest sündroomist on teatatud juhul, kui patsientidel, kellel on B-hemofiilia koos IX faktori inhibiitoritega ja varem on esinenud allergilist reaktsiooni, on püütud indutseerida immuuntolerantsust.

Väga harva on teatatud antikehade tekkest hamstri valkude vastu ja sellega seotud ülitundlikkusreaktsioonidest.

B-hemofiiliaga patsientidel võivad tekkida IX faktori suhtes neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkimisel väljendub seisund ebapiisava kliinilise vastusena. Sellistel juhtudel on soovitatav pöörduda spetsiaalsesse hemofiiliakeskusesse.

IX faktori preparaatide manustamise järel võib esineda trombembooliliste episoodide risk (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu

Allpool esitatud tabel on kooskõlas MedDRA organsüsteemide klassifitseerimisega (organsüsteemide klassifikatsiooni ja eelisterminite tasemel). Esinemissagedusi on hinnatud järgmiste kategooriate alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Tabelis on loetletud kõrvaltoimed, millest on teatatud varem ravitud patsientidel kliinilistes uuringutes ja mis on tuvastatud turuletulekujärgse kasutamise ajal. Sagedused põhinevad kliinilistes uuringutes osalenud 224 patsiendi koondandmetel kõigil põhjustel ravist tulenevate kõrvaltoimete kohta.

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Infusioonikoha tselluliit ^a	
Vere ja lümfisüsteemi häired			IX faktori inhibeerimine ^b	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus ^c		Anafülaktiline reaktsioon*
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^d	Pearinglus, maitsetundlikkuse häired	Unisus, värin	
Silma kahjustused			Nägemishäire ^e	
Südame häired			Tahhükardia ^f	
Vaskulaarsed häired		Flebiit, punetus ^g	Hüpotensioon ^h	Ülemise õõnesveeni sündroom ^{i,*} , süvaveeni tromboos*, tromboos*, tromboflebiit*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha ^j			
Seedetrakti häired		Oksendamine, iiveldus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve ^k , urtikaaria		
Neerude ja kuseteede häired			Neerufarkt ^l	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia	Ebamugavustunne rindkeres ^o , infusioonikoha reaktsioon ⁿ , infusioonikoha valulikkus ^m		Ebapiisav ravivastus*
Uuringud				Ebapiisav IX faktori taastumus ^{p,*}

* turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoime

^a sealhulgas tselluliit

^b madalas tiitris inhibiitori ajutine tekkimine

^c sealhulgas ülitundlikkus ravimi suhtes, angioödeem, bronhospasm, hingeldus, düspnoe ja larüngospasm

^d sealhulgas migreen, sinusiidist tingitud peavalu

^e sealhulgas virvendusskotoom ja nägemise ähmastumine

^f sealhulgas südame löögisageduse kiirenemine, siinustahhükardia

^g sealhulgas kuumahood, kuumatunne, soe nahk

^h sealhulgas vererõhu langus

ⁱ ülemise õõnesveeni sündroom kriitilises seisundis vastündinutel, kas saavad BeneFIXi püsiinfusiooni tsentraalse veenikateetri kaudu

^j sealhulgas produktiivne köha

^k sealhulgas makulaarne lööve, papulaarne lööve, makulopapulaarne lööve

^l tekkis positiivsete C-hepatiidi antikehadega patsiendil 12 päeva pärast BeneFIXi annuse manustamist veritsusepisoodi raviks

^m sealhulgas valu süstekohas, ebamugavustunne infusioonikohas

ⁿ sealhulgas sügelus infusioonikohas, infusioonikoha erüteem

^o sealhulgas valu ja pitsitustunne rinnus

^p See on sõnasõnaline vaste. MedDRA 17.1 PT-s vaste puudub.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus/allergilised reaktsioonid

Mis tahes arvatavalt BeneFIXi manustamisega seotud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlusel vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Inhibiitori moodustumine

Kliiniliselt olulised madala tasemega inhibiitorid avastati ühel haigel 65-st uuritud BeneFIX preparaadiga ravitud haigest (sealhulgas 9 patsienti, kes osalesid ainult kirurgilistel uuringutel), kes olid varem saanud plasmaprojekte. Selle patsiendi ravi sai jätkata BeneFIXiga ilma inhibiitori taseme tõusuta ja anafülaksia tekkimiseta (vt lõik 4.4).

Lapsed

Lastel võib allergilisi reaktsioone esineda sagedamini kui täiskasvanutel.

Inhibiitorite tekkimise kohta varem ravimata haigetel ei ole piisavalt andmeid (vt ka lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantset IX hüübimisfaktorit sisaldavate preparaatidega seoses ei ole teatatud ühestki üleannustamisnähest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, IX hüübimisfaktor; ATC-kood: B02BD04

Toimemehhanism

BeneFIX sisaldab rekombinantset IX hüübimisfaktorit (alfanonakog). Rekombinantne IX hüübimisfaktor on üheaheelaline glükoproteiin, mille molekulmass on ligikaudu 55 000 daltonit ja mis kuulub K-vitamiinist sõltuvate hüübimisfaktorite seriinproteasid perekonda. Rekombinantne IX hüübimisfaktor on rekombinantne DNA-l põhinev valgupreparaat, mis on struktuuriliste ja funktsionaalsete omaduste poolest sarnane endogeense IX faktoriga. IX faktor aktiveeritakse VII faktori/koefaktori kompleksi poolt hüübimissüsteemi välisel rajal ja XIa faktor hüübimise sisemisel rajal. Aktiveeritud IX faktor aktiveerib koos VIII faktoriga X faktori. Selle tulemusena konverteeritakse protrombiin kohe trombiiniks. Trombiin konverteerib seejärel fibrinogeeni fibriniks ja võib moodustuda hüüve. B-hemofiiliahaigetel IX faktori aktiivsus puudub või on tunduvalt vähenenud ja seetõttu võib olla vajalik asendusravi.

Farmakodünaamilised toimed

B-hemofiilia on X-liiteline pärilik verehüübimishäire, mis tuleneb IX faktori madalast tasemest ja põhjustab tugevat veritsemist liigestesse, lihastesse või siseorganitesse kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tulemusena. Asendusraviga suurendatakse IX faktori taset vereplasmas, mis võimaldab ajutiselt korrigeerida faktori defitsiiti ja veritsemiskalduvust.

Lapsed

Uuringu 3090A1-301-WW tõhususe analüüs põhines 22 uuritaval lapsel, kes olid profülaktilisel ravil, sealhulgas 4 patsienti, kes said ravi vajaduse tõttu ja peagi viidi üle profülaktilisele ravile. Kahele

patsiendile tehti kirurgilised protseduurid (ümberlõikus ja tsentraalveeni portkateetri sisestamine). 25 uuritud patsiendi ohutusanalüüs viitas eeldatud ohutusprofiilile. Ainuke registreeritud BeneFIXiga seotud tõsine kõrvaltoime leiti ainsal varem ravimata patsiendil, kellel esines ülitundlikkus ja tekkis inhibiitor.

Kahes BeneFIXiga läbi viidud avatud uuringus leiti, et seda on ohutu manustada annuses 100 RÜ/kg üks kord nädalas. Samas ei võimalda ravimi poolväärtusaeg (vt lõik 5.2) ning üks kord nädalas manustamisrežiimi piiratud farmakokineetilised uuringuandmed seda režiimi üldiselt soovitada pikaajaliseks profülaktikaks raske B-hemofiiliaga patsientidel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Randomiseeritud farmakokineetilises ristuvuuringus näidati, et 0,234% naatriumkloriidi lahuses lahustatud BeneFIX oli 24-l varem ravitud patsiendil (≥ 12 aastat) annuses 75 RÜ/kg farmakokineetiliselt ekvivalentne varem turustatud BeneFIXiga (mida lahustatakse steriilse veega). Lisaks jälgiti farmakokineetilisi parameetreid samal 23-l patsiendil pärast korduvat BeneFIXi manustamist kuue kuu jooksul ning leiti, et need ei olnud algse hindamisega võrreldes muutunud. Tabelis 1 on esitatud farmakokineetiliste andmete kokkuvõte.

Parameeter	Algtase n = 24 Keskmine \pm SD	6. kuu n = 23 Keskmine \pm SD
C_{max} (RÜ/dl)	54,5 \pm 15,0	57,3 \pm 13,2
AUC_{∞} (RÜ h/dl)	940 \pm 237	923 \pm 205
$t_{1/2}$ (h)	22,4 \pm 5,3	23,8 \pm 6,5
CL (ml/h/kg)	8,47 \pm 2,12	8,54 \pm 2,04
Taastumus (RÜ/dl RÜ/kg kohta)	0,73 \pm 0,20	0,76 \pm 0,18

Lühendid: AUC_{∞} = kontsentratsioonikõvera alune pindala, kui ajavahemik on nullist lõpmatuseni; C_{max} = maksimaalne kontsentratsioon; $t_{1/2}$ = plasmast eritumise poolväärtusaeg; CL = kliirens; SHD = standardhälve.

Populatsiooni farmakokineetiline mudel loodi andmete alusel, mis saadi 73 patsiendilt vanuses 7 kuud kuni 60 aastat. Lõpliku kahekambri mudeli abil hinnatud parameetrid on esitatud tabelis 2. Imikutel ja lastel esines suurem kliirens, suurem jaotusruumala, lühem poolväärtusaeg ja aeglasem taastumine võrreldes noorukite ja täiskasvanutega. Terminaalne faas on lõplikult uurimata seoses andmete puudumisega peale 24. tundi alla 6-aastastel lastel.

Vanusrühm (aastat)	Lapsed < 2	Lapsed 2 kuni < 6	Lapsed 6 kuni < 12	Noorukid 12 kuni < 18	Täiskasvanud 18 kuni 60
Osalejate arv	7	16	1	19	30
Kliirens (ml/tunnis/kg)	13,1 \pm 2,1	13,1 \pm 2,9	15,5	9,2 \pm 2,3	8,0 \pm 0,6
Vss (ml/kg)	252 \pm 35	257 \pm 25	303	234 \pm 49	225 \pm 59
Eritumise poolväärtusaeg (h)	15,6 \pm 1,2	16,7 \pm 1,9	16,3	21,5 \pm 5,0	23,9 \pm 4,5
Taastumus (RÜ/dl RÜ/kg kohta)	0,61 \pm 0,10	0,60 \pm 0,08	0,47	0,69 \pm 0,16	0,74 \pm 0,20

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensust, fertiilsuse vähenemist ega loote arengut ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos

Glütsiin

L-histidiin

Polüsorbaat 80

Lahusti

Naatriumkloriidi lahus

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada. Kasutada võib ainult kaasasolevat infusioonikomplekti. Inimese IX hüübimisfaktor võib seonduda (adsorbeeruda) mõnede infusioonivahendite sisepinnale ja ravi võib seetõttu ebaõnnestuda.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Valmistatud lahus ei sisalda säilitusaineid ja tuleb eelistatavalt kasutada kohe, kuid mitte hiljem kui 3 tunni jooksul pärast valmistamist. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

BeneFIX 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 1500 RÜ, 2000 RÜ, 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
BeneFIX 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ, 1500 RÜ, 2000 RÜ, 3000 RÜ pulbrit (klorobutüül)korgiga ja kergestieemaldatava (alumiinium)kaanega 10 ml viaalis (1. tüüpi klaas) ning 5 ml selget ja värvitut lahustit eeltäidetud süstlas (1. tüüpi klaas), millel on (bromobutüülist) kolbkork, (bromobutüülist) otsakork ja steriilne viaali adapter lahustamiseks, steriilne infusioonikomplekt, kaks alkoholilappi, üks plaaster ja marlitampoon.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

BeneFIXi manustatakse intravenoosse infusioonina pärast lüofiliseeritud süstepulbri lahustamist lisatud eeltäidetud süstlas lahustiga (0,234-massi/mahuprotsendiline naatriumkloriidi lahus) (vt ka juhendit lahustamise kohta pakendi infolehe lõik 3).

Valmissegatuna sisaldab BeneFIX polüsorbaati 80, mis teadaolevalt suurendab di(2-etüülheksüül)ftalaadi eraldumist polüvinüülkloriidist (PVC). Seda tuleb BeneFIXi valmistamisel ja manustamisel arvesse võtta. On oluline, et lõigus 4.2 toodud soovitusi järgitakse tähelepanelikult.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kuna BeneFIXi kasutamist pideva infusiooni teel ei ole uuritud, ei tohi BeneFIXi segada teiste infusioonilahustega ega manustada tilguti kaudu.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. august 1997
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. juuli 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BeneFIX 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

BeneFIX 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

BeneFIX 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

BeneFIX 1500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

BeneFIX 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

BeneFIX 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

nonakog alfa (rekombinantne IX hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ alfanonakogi (pärast lahustamist ligikaudu 50 RÜ/ml).

1 viaal: 500 RÜ alfanonakogi (pärast lahustamist ligikaudu 100 RÜ/ml).

1 viaal: 1000 RÜ alfanonakogi (pärast lahustamist ligikaudu 200 RÜ/ml).

1 viaal: 1500 RÜ alfanonakogi (pärast lahustamist ligikaudu 300 RÜ/ml).

1 viaal: 2000 RÜ alfanonakogi (pärast lahustamist ligikaudu 400 RÜ/ml).

1 viaal: 3000 RÜ alfanonakogi (pärast lahustamist ligikaudu 600 RÜ/ml).

3. ABIAINED

Sahharoos, glütsiin, L-histidiin, naatriumkloriid, polüsorbaat 80.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 viaal, 250 RÜ alfanonakogi

1 viaal, 500 RÜ alfanonakogi

1 viaal, 1000 RÜ alfanonakogi

1 viaal, 1500 RÜ alfanonakogi

1 viaal, 2000 RÜ alfanonakogi

1 viaal, 3000 RÜ alfanonakogi

1 süstel 5 ml lahustiga

1 steriilne viaali adapter lahustamisvahendina
1 steriilne infusioonikomplekt
2 alkoholilappi
1 plaaster
1 marlitampoon

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Intravenoosne, ainult ühekordseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Lahustamiseks kasutada ainult karbis sisalduvat süstlit lahustiga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Kasutada kohe või 3 tunni jooksul alates valmistamisest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

BeneFIX 250 RÜ süstelahuse pulber

BeneFIX 500 RÜ süstelahuse pulber

BeneFIX 1000 RÜ süstelahuse pulber

BeneFIX 1500 RÜ süstelahuse pulber

BeneFIX 2000 RÜ süstelahuse pulber

BeneFIX 3000 RÜ süstelahuse pulber

alfanonakog (rekombinantne IX hüübimisfaktor)
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Ühekordseks süstimiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

Vt pealmist etiketti (partii nr, kõlblikkusaeg).

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ

500 RÜ

1000 RÜ

1500 RÜ

2000 RÜ

3000 RÜ

6. MUU

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

Lahustamiseks kasutada ainult karbis sisalduvat süstlit.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTISÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

BeneFIXi lahusti

Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Kasutage kogu sisu ära.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

Pfizer Europe MA EEIG

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Sisaldab 5 ml 0,234% naatriumkloriidi süstelahust.

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

BeneFIX 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
BeneFIX 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
BeneFIX 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
BeneFIX 1500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
BeneFIX 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
BeneFIX 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
alfanonakog (rekombinantne IX hüübimisfaktor)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on BeneFIX ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne BeneFIXi kasutamist
3. Kuidas BeneFIXi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas BeneFIXi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on BeneFIX ja milleks seda kasutatakse

BeneFIX on süstitav IX hüübimis(koagulatsiooni)faktori preparaas, mida valmistatakse rekombinant-DNA tehnikaga. BeneFIXi toimeaine on alfanonakog. Patsientidel, kellel on kaasasündinud B-hemofiilia (Christmas haigus), esineb veritsemist kontrolliva IX hüübimisfaktori puudulikkus. BeneFIXi toime seisneb IX hüübimisfaktori asendamises B-hemofiiliaga patsientidel, et võimaldada verel hüübida.

BeneFIXi kasutatakse veritsemise raviks ja ennetamiseks B-hemofiiliaga (IX faktori kaasasündinud puudulikkusega) patsientidel kõigis vanuserühmades.

2. Mida on vaja teada enne BeneFIXi kasutamist

BeneFIXi ei tohi kasutada

- kui olete alfanonakogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete allergiline hamstri valkude suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Enne BeneFIXi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui verejooks ei peatu nagu eeldatud, pöörduge kohe arsti poole.

- Valgupreparaatide kasutamisel võivad tekkida allergilised reaktsioonid. Preparaat võib sisaldada minimaalselt hamstri proteiine (vt lõiku „BeneFIXi ei tohi kasutada“). IX faktori preparaatide, sealhulgas BeneFIXi kasutamisel on tekkinud ka potentsiaalselt eluohtlikke anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone (tõsised allergilised reaktsioonid). Allergiliste reaktsioonide varaste nähtude hulka kuuluvad hingamisraskused, hingeldus, turse, nahapõletik, kihelemine, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rinnus, kähisev hingamine, madal vererõhk, nägemise ähmastumine ja anafülaksia (raske allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada neelamis- ja/või hingamisraskusi, näo ja/või käte punetust või turset).
- Allergiliste või anafülaktilist tüüpi reaktsioonide korral **katkestage kohe infusioon ja pöörduge arsti või erakorralise meditsiiniabi poole**. Rasketel allergilistel reaktsioonidel tuleb mõelda alternatiivse ravi kasutamisele.
- Aktiivsust neutraliseerivate antikehade (inhibiitorite) tekkimine on varem IX faktorit sisaldavate preparaatidega ravitud patsientidel aeg-ajalt esinevaks kõrvalnähuks. Siiski, nagu kõikide teiste IX faktorit sisaldavate preparaatidega, tuleb BeneFIXiga ravimisel hoolikalt jälgida IX faktori inhibiitorite tekkimise suhtes.
- Uuringud on näidanud seotust IX faktori inhibiitori esinemise ja allergiliste reaktsioonide vahel. Seepärast, kui teil tekivad sellised allergilised reaktsioonid, mida on kirjeldatud ülalpool, tuleb teid uurida inhibiitori olemasolu suhtes. Tuleb arvestada, et IX faktori inhibiitoritega patsientidel võib olla BeneFIXi manustamisel tulevikus suurem anafülaksia risk.
- IX faktori produktsiooni kehas juhib IX faktori geen. Kui patsiendi IX faktori geenil on spetsiifilisi mutatsioone, nagu oluline deletsioon, tekib tal tõenäolisemalt IX faktori inhibiitoreid ja/või allergilisi reaktsioone. Seepärast, kui teil on teadaolevalt selliseid IX faktori mutatsioone, võib teie arst jälgida teid hoolikamalt, et teil ei tekiks allergilist reaktsiooni, eriti BeneFIXiga ravi alustamisel.
- IX faktori kasutamisega kaasneva allergiliste reaktsioonide riski tõttu tuleb BeneFIXi manustada teile algul meditsiinilise järelevalve all, et võimaldada allergiliste reaktsioonide puhul vajalik ravi.
- IX faktori inhibiitori puudumisel võidakse vajada BeneFIXi suuremaid annuseid võrreldes teiste vereplasmast toodetud IX faktori preparaatide annustega, mida te olete varem saanud. Seepärast tuleb hoolikalt jälgida IX faktori aktiivsust (mis mõõdab teie veres hüüvete tekkimise võimet) vereplasmas, et annuseid vajaduse korral kohandada. Kui verejooks soovitatud annusega ravile ei allu, pöörduge arsti poole.
- Kui teil on maksa- või südamehaigus või hiljuti olnud operatsioon, on teil suurem risk hüübimis(koagulatsiooni)komplikatsioonide tekkeks.
- B-hemofiilia haigetel, kellel on tekkinud IX faktori inhibiitor ja on varem olnud allergilisi reaktsioone, on esinenud plasmast toodetud IX faktori suurte annuste kasutamisel neerukahjustust (nefrootilist sündroomi).
- Kliinilised uuringud BeneFIXiga varem mitteravitud patsientidel (patsiendid, kes ei ole kunagi varem saanud IX faktori infusiooni) ei ole andnud piisavalt andmeid.
- Iga kord, kui kasutate BeneFIXi, on soovitatav, et dokumenteerite ravimi nime ja partii numbrit. Võite kasutada viaalil olevat lahtitõmmatavat etiketti, mille saate oma päevikusse kleepida, et dokumenteerida partii number või teatada mis tahes kõrvaltoimetest.

Muud ravimid ja BeneFIX

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, võite kasutada BeneFIXi ainult pärast arstilt konkreetsete juhiste saamist. Ei ole teada, kas BeneFIX võib kahjustada loodet, kui seda anda rasedatele. Arst võib soovitada rinnaga toitmise või raseduse ajal ravi BeneFIXiga katkestada.

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

BeneFIX ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

BeneFIX sisaldab naatriumi

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab BeneFIX 0,2 mmol (4,6 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Olenevalt kehakaalust ja BeneFIXi annusest võite saada mitu viaali. Sellega tuleb arvestada, kui olete madala soolasisaldusega dieedil.

3. Kuidas BeneFIXi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst otsustab, millises annuses te BeneFIXi saate. See annus ja ravi kestus sõltuvad teie individuaalsest IX faktori asendusravi vajadusest ning sellest, kui kiiresti teie organism kasutab ära IX faktori, mida tuleb regulaarselt kontrollida. Üleminekul vereplasmast valmistatud IX faktori preparaadilt BeneFIXi kasutamisele võidakse teie annust muuta.

Arst võib otsustada ravi ajal teie BeneFIXi annust muuta.

Lahustamine ja manustamine

Allpool esitatud protseduurid on ametlik juhise BeneFIXi lahustamiseks ja manustamiseks. Patsiendid peavad järgima veenipunktsiooni kohta arstilt saadud konkreetseid juhiseid.

BeneFIXi manustatakse intravenoosse infusioonina pärast süstepulbri lahustamist lisatud eeltäidetud süstlas sisalduva lahustiga (naatriumkloriidi (soola) lahus).

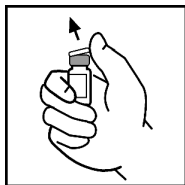
Peske alati käed enne järgmiste protseduuride läbiviimist. Lahustamine peab toimuma aseptilistes (st puhastes ja mikroobivabades) tingimustes.

Lahustamine:

BeneFIXi manustatakse intravenoosse infusioonina pärast selle lahustamist steriilse süstelahustiga.

1. Laske viaalil lüofiliseeritud (külmkuivatatud) BeneFIXiga ja eeltäidetud süstlas lahustiga soojeneda toatemperatuurini.

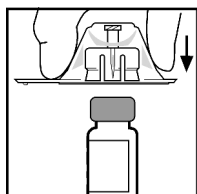
2. Eemaldage BeneFIXi viaalilt korki plastkaas, tuues nähtavale kummikorgi keskmise osa.



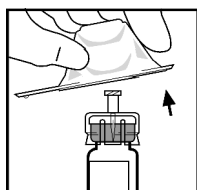
3. Puhastage viaali korki lisatud alkoholilapiga või kasutage muud antiseptilist lahust ning laske kuivada. Pärast puhastamist ärge kummikorki enam käega puudutage ega laske sel ühegi pinna vastu puutuda.

4. Eemaldage viaali adapteri läbipaistva plastpakendi kaas. Ärge võtke adapterit pakendist välja.

5. Asetage viaal tasasele pinnale. Adapterit pakendis hoides, asetage viaaliadapter viaalile. Suruge kindlalt pakendile, kuni adapter kinnitub klõpsuga viaali peale ja adapteri terav ots läbib viaali korki.

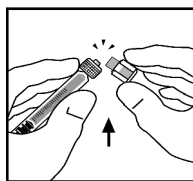


6. Tõstke pakend adapteri pealt ära ja visake pakend ära.

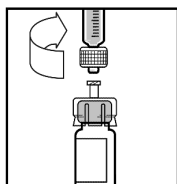


7. Kinnitage kolvivarv tugevasti surudes ja keerates lahustisüstla külge.

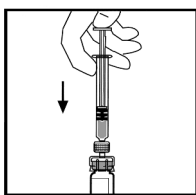
8. Murdke lahustisüstla rikkumiskindel plastikust otsakorgi perforatsiooni järgi otsakork ära. Selleks painutage korki üles-alla, kuni perforatsioon murdub. Ärge puudutage korki sisemust ega süstla otsa. Korki võib olla vaja hiljem tagasi panna (kui lahustatud BeneFIXi kohe ei manustata), seetõttu pange see alaspidi kõrvale.



9. Asetage viaal tasasele pinnale. Ühendage lahustisüstal viaaliadapteriga, pistes süstla otsa adapteri avasse ja samal aja tugevasti surudes ja keerates süstalt päripäeva, kuni saavutate kindla ühenduse.



10. Suruge kolvivars aeglaselt alla, et kogu lahusti BeneFIXi viaali süstida.



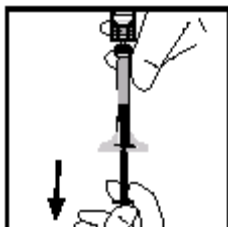
11. Hoides süstalt ikka veel adapteri küljes, keerutage viaali ettevaatlikult, kuni pulber on lahustunud.



12. Valmislahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste puudumise suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Märkus: Kui kasutate üheks infusiooniks mitut BeneFIXi viaali, lahustage iga viaal eeltoodud juhiste kohaselt. Eemaldage lahustisüstal, jättes viaaliadapter paigale, ja igast viaalist lahustatud sisu väljavõtmiseks võib kasutada eraldi suurt *luer-lock* ühendusega (süstalt viaaliga ühendav seade) süstalt.

13. Kontrollides, et süstla kolvivars on endiselt lõpuni alla vajutatud, keerake viaal alaspidi. Tõmmake kogu lahus aeglaselt süstlasse.



14. Eraldage süstal viaali adapterist, tõmmates ja keerates süstalt ettevaatlikult vastupäeva. Visake viaal ära koos selle küljes oleva adapteriga.

Märkus: Kui lahust ei kasutata kohe, tuleb süstlakork ettevaatlikult tagasi asetada. Ärge puudutage korgi sisemust ega süstla otsa.

BeneFIXi tuleb manustada kohe pärast lahustamist või 3 tunni jooksul. Valmis süstelahust võib hoida kuni manustamiseni toatemperatuuril.

Manustamine (intravenoosne süstimine)

BeneFIXi tuleb manustada kasutades lisatud eeltäidetud süstalt lahustiga või steriilset plastmassist ühekordselt kasutatavat *luer-lock* ühendusega süstalt. Lisaks tuleb lahus tõmmata viaalist välja viaali adapteri abil.

BeneFIXi süstitakse intravenoosselt mitme minuti jooksul. Arst võib teie soovituslikku infusioonikiirust muuta, et see oleks teile mugavam.

On teatatud punaste vereliblede kokkukleepumisest (aglutinatsioonist) voolikus/süstlas BeneFIXi manustamisel. Kõrvaltoimetest seoses sellega ei ole teatatud. Aglutinatsioonivõimaluse minimeerimiseks on tähtis piirata voolikusse sattuva vere hulka. Süstlasse ei tohi verd sattuda. Kui täheldate punaste vereliblede kokkukleepumist voolikus/süstlas, visake ära kõik materjalid (voolik, süstal ja BeneFIXi lahus) ning jätkake manustamist uue pakendiga.

Kuna BeneFIXi kasutamist pideva infusiooni teel (tilgutiga) ei ole uuritud, ei tohi BeneFIXi segada teiste infusioonilahustega ega manustada tilguti kaudu.

Palun kõrvaldage kogu kasutamata lahus, tühjad viaalid ning kasutatud nõelad ja süstlad jäätmete konteinerisse, sest vääral käsitlemisel võib see kedagi vigastada.

Kui te kasutate BeneFIXi rohkem, kui ette nähtud

Pöörduge kohe arsti poole, kui süstite BeneFIXi rohkem, kui arst on soovitanud.

Kui te lõpetate BeneFIXi kasutamise

Ärge lõpetage BeneFIXi kasutamist enne, kui olete arstiga nõu pidanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ülitundlikkus/allergilised reaktsioonid

BeneFIXi korral on võimalikud allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid. Selliste reaktsioonide hulka võivad kuuluda näo- või kõriturse, põletav või torkiv tunne infusioonikohas, külmavärinad, punetus, sügelus, peavalu, nõgestõbi, madal vererõhk, letargia, iiveldus, rahutus, südame kiire löögisagedus, pigistustunne rinnus, surin, oksendamine, hingeldus. Mõnedel juhtudel on need reaktsioonid arenenud raskeks anafülaksiaks. Allergilised reaktsioonid võivad ilmneda koos IX faktori inhibiitorite tekkega (vt ka „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Need reaktsioonid võivad olla eluohtlikud. Kui ilmnevad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid, **tuleb infusioon kohe katkestada ja pöörduda arsti või erakorralise meditsiiniabi poole**. Vajalik ravi sõltub kõrvaltoimete iseloomust ja raskusest (vt ka „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Inhibiitori moodustumine

B-hemofiilia haigetel võivad tekkida IX faktori suhtes neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkimisel võib see seisund avalduda veritsuse ravimiseks tavaliselt vajaliku BeneFIXi koguse suurenemise ja/või jätkuva veritsusena pärast ravi. Sellistel juhtudel on soovitatav pöörduda spetsiaalsesse hemofiiliakeskusesse. Teie arst võib tahta jälgida teid inhibiitorite tekke suhtes (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

B-hemofiilia haigetel, kellel on tekkinud IX faktori inhibiitor ja on varem olnud allergilisi reaktsioone, on esinenud neerukahjustus immuuntolerantsuse esilekutsumisel plasmast toodetud IX faktori suurte annustega (vt ka „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Trombootilised nähud

BeneFIX võib suurendada teie kehas tromboosi (verehüüvete moodustumine) tekkimise riski, kui teil on vereklompide teket soodustavad riskitegurid, sealhulgas püsiv veenikateeter. BeneFIXi manustamisel tsentraalse veenikateetri kaudu on esinenud raskeid vereklompide tekkimise juhte, sealhulgas eluohtlikke vereklompe kriitilises seisundis imikutel, kellele manustati BeneFIXi pideva infusioonina tsentraalse veenikateetri kaudu. Teatatud on ka perifeerse tromboflebiidi (valulikud ja punetavad veenid) ja süvaveenitromboosi (vereklombid jäsemetes) juhtudest; enamikul neist juhtudest manustati BeneFIXi pideva infusioonina, mis ei ole heakskiidetud manustamisviis.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st)

- Peavalu
- Köha
- Palavik

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- Ülitundlikkus/allergilised reaktsioonid
- Pearinglus, muutunud maitsetundlikkus
- Flebiit (veenide valulikkus ja punetus), õhetus
- Oksendamine, iiveldus
- Nahalööve, nõgestõbi
- Ebamugavustunne rinnus (sealhulgas valu rinnus)
- Infusioonikoha reaktsioonid (sealhulgas infusioonikoha sügelus ja punetus), valu ja ebamugavustunne infusioonikohas

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- Neutraliseerivate antikehade (inhibiitorite) tekkimine
- Infusioonikoha tselluliit (naha valulikkus ja punetus)
- Unisus, värisemine
- Nägemise halvenemine (sealhulgas ähmane nägemine, laikude/sähvatuste tekkimine)
- Südame kiire löögisagedus, madal vererõhk
- Neeruinfarkt (neerude verevarustuse katkemine)

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Anafülaktiline reaktsioon
- Trombootilised häired (verehüüvete moodustumine)
- Ravivastuse puudumine (veritsusepisoodide ebaõnnestunud peatamine või ennetamine)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt **V lisa**) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas BeneFIXi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

BeneFIXi tuleb hoida temperatuuril kuni 30° C ning kasutada enne etiketil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

Mitte lasta külmuda eeltäidetud süstla kahjustamise vältimiseks.

Valmistatud lahus tuleb tarvitada kohe või 3 tunni jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus ei ole selge ja värvitu.

Lahustamiseks kasutada ainult karbis sisalduvat süstlit lahustiga. Manustamiseks võib kasutada ka muid steriilseid ühekordselt kasutatavaid süstlaid.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida BeneFIX sisaldab

- Toimeaine on nonakog alfa (rekombinantne IX hüübimisfaktor). Üks BeneFIXi viaal sisaldab nominaalkogusena 250, 500, 1000, 1500, 2000 või 3000 RÜ alfanakogi.
- Teised koostisosad on sahharoos, glütsiin, L-histidiin, polüsorbaat 80. Lahustamiseks on lisatud lahusti (0,234% naatriumkloriidi lahus).
- Pärast lahustamist lisatud lahustiga (0,234% naatriumkloriidi lahusega) sisaldab iga viaal 50, 100, 200, 300, 400 või 600 RÜ/ml (vt tabel 1).

Tabel 1. BeneFIXi tugevus lahustatud lahuse 1 ml kohta

BeneFIXi kogus viaalis	BeneFIXi kogus valmistatud süstelahuse 1 ml kohta
250 RÜ	50 RÜ
500 RÜ	100 RÜ
1000 RÜ	200 RÜ
1500 RÜ	300 RÜ
2000 RÜ	400 RÜ
3000 RÜ	600 RÜ

Kuidas BeneFIX välja näeb ja pakendi sisu

BeneFIXi turustatakse süstepulbrina klaasviaalis ja lahustina eeltäidetud süstlas.

Pakendis sisaldub:

- üks viaal BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 või 3000 RÜ pulbriga
- üks süstel lahustiga – 5 ml steriilset 0,234% naatriumkloriidi süstelahust lahustamiseks koos kolvivarrega
- üks steriilne viaali adapter lahustamisvahendina
- üks steriilne infusioonikomplekt
- kaks alkoholilappi

- üks plaaster
- üks marlitampoon

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.