

**PRILOG I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

BeneFIX 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
BeneFIX 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
BeneFIX 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
BeneFIX 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
BeneFIX 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
BeneFIX 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### BeneFIX 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 250 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 50 IU nonakoga alfa.

### BeneFIX 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 500 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 100 IU nonakoga alfa.

### BeneFIX 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 1000 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 200 IU nonakoga alfa.

### BeneFIX 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 1500 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 300 IU nonakoga alfa.

### BeneFIX 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 2000 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 400 IU nonakoga alfa.

### BeneFIX 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 3000 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 600 IU nonakoga alfa.

Jačina (IU) je određena pomoću jednofaznog testa zgrušavanja krvi prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost BeneFIX-a nije manja od 200 IU/mg proteina.

BeneFIX sadrži rekombinantni koagulacijski faktor IX, (INN = nonakog alfa). Nonakog alfa je pročišćeni protein koji se sastoji od jednog lanca s 415 aminokiselina. Njegov primarni slijed aminokiselina usporediv je s Ala<sup>148</sup> alelnim oblikom faktora IX dobivenog iz plazme, dok su neke postranslacijske modifikacije rekombinantne molekule različite od onih u molekuli dobivenoj iz plazme. Rekombinantni koagulacijski faktor IX je glikoprotein kojeg izlučuju genetski modificirane stanice sisavaca dobivene iz stanične linije jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Bijeli/gotovo bijeli prašak i bistro i bezbojno otapalo.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX).

BeneFIX se može primjenjivati u svim dobnim skupinama.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

##### Praćenje liječenja

Savjetuje se određivati razine faktora IX tijekom trajanja liječenja na odgovarajući način i time se rukovoditi u određivanju doze koja se primjenjuje i učestalosti ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu imati različiti odgovor na faktor IX, pokazujući različite poluvijekove i razine povrata. U pothranjenih bolesnika ili bolesnika prekomjerne tjelesne težine može biti potrebno prilagoditi dozu na temelju tjelesne težine. Osobito u slučaju velikih kirurških zahvata prijeko je potrebno precizno pratiti nadomjesnu terapiju uz pomoć analize koagulacije (aktivnosti faktora IX u plazmi).

Kada se upotrebljava *in vitro* jednofazni test zgrušavanja krvi temeljen na tromboplastinskom vremenu (aPTT, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme) za određivanje aktivnosti faktora IX u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnosti faktora IX u plazmi mogu značajno utjecati i vrsta aPTT reagensa i referentni standard korišten u testu. To je naročito važno kod promjene laboratorija i/ili reagensa korištenih u testu.

##### Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovisi o težini nedostatka faktora IX, mjestu i opsegu krvarenja i kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica primijenjenog faktora IX izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje se odnose na važeći standard Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove s faktorom IX. Aktivnost faktora IX u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor IX u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora IX ekvivalentna je količini faktora IX u jednom mililitru normalne ljudske plazme.

##### Liječenje kad se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze BeneFIX-a može se temeljiti na nalazu da jedna jedinica aktivnosti faktora IX po kg tjelesne težine očekivano poveća cirkulirajuću razinu faktora IX za prosječno 0,8 IU/dl (raspon od 0,4 do 1,4 IU/dl) u bolesnika  $\geq 12$  godina (za dodatne informacije vidjeti dio 5.2).

Potrebna doza određuje se pomoću sljedeće formule:

Potreban broj IU faktora IX	=	tjelesna težina (u kg)	X	željeno povećanje faktora IX (%) ili (IU/dl)	X	recipročna vrijednost opaženog povrata
-----------------------------	---	------------------------	---	--	---	--

Primjer: Za povrat 0,8 IU/dl slijedi formula:

Potreban broj IU faktora IX	=	tjelesna težina (u kg)	X	željeno povećanje faktora IX (%) ili (IU/dl)	X	1,3 IU/kg
-----------------------------	---	------------------------	---	--	---	-----------

Količina koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek trebaju biti usmjereni prema kliničkoj učinkovitosti u pojedinačnom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora IX ne bi smjela pasti ispod navedenih razina aktivnosti u plazmi (u % normale ili u IU/dl) u određenom razdoblju. Sljedeća tablica može se upotrijebiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata:

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog postupka	Potrebna razina faktora IX (%) ili (IU/dl)	Učestalost doza (sati)/trajanje terapije (dani)
<b>Krvarenje</b>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiće ili iz usne šupljine	20-40	Ponavljati svaka 24 sata. Najmanje 1 dan, sve dok epizoda krvarenja, na koju ukazuje bol, ne prestane ili se ne postigne cijeljenje.
Opsežnija hemartroza, krvarenje u mišiće ili hematoma	30-60	Ponavljati infuziju svaka 24 sata tijekom 3-4 dana ili dulje dok bol i akutna onesposobljenost ne prestanu.
Krvarenja opasna po život	60-100	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata dok ne prestane opasnost.
<b>Kirurški zahvat</b>		
Manji: uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, dok ne zacijeli.
Veliki	80-100 (pre- i postoperacijski)	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg cijeljenja rane, a potom terapija još najmanje dodatnih 7 dana da se održi aktivnost faktora IX od 30% do 60% (IU/dl)

### Profilaksa

BeneFIX se može primjenjivati za dugotrajnu profilaksu protiv krvarenja u bolesnika s hemofilijom B. U kliničkom ispitivanju primjene za rutinsku sekundarnu profilaksu, prosječna doza prethodno liječenih bolesnika bila je 40 IU/kg (raspon od 13 do 78 IU/kg) u intervalima od 3 do 4 dana.

U pojedinim slučajevima, naročito u bolesnika mlađe dobi, mogu biti nužni kraći intervali između doziranja ili veće doze.

### Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka o liječenju kad se pojavi krvarenje i kod kirurških zahvata u pedijatrijskih bolesnika u dobi manjoj od 6 godina liječenih BeneFIX-om.

Srednja vrijednost doze ( $\pm$  standardna devijacija) za profilaksu bila je 63,7 ( $\pm$  19,1) IU/kg u intervalima od 3 do 7 dana. U mlađih bolesnika su možda potrebni kraći intervali doziranja ili više doze. Potrošnja BeneFIX-a u rutinskoj profilaksi u 22 ocjenjiva bolesnika bila je 4607 ( $\pm$  1849) IU/kg godišnje i 378 ( $\pm$  152) IU/kg mjesečno.

Potrebno je pomno pratiti aktivnost faktora IX u plazmi kako je klinički indicirano i izračunavati farmakokinetičke parametre, kao što su povrat i poluvijek, da bi se doze odgovarajuće prilagodile.

### Starija populacija

Klinička ispitivanja BeneFIX-a nisu uključivala dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 godina ili starijih da bi se odredilo reagiraju li drugačije od mlađih ispitanika. Kao i sa svakim bolesnikom koji prima BeneFIX, odabir doze za starijeg bolesnika treba prilagoditi pojedinačnim potrebama.

### Način primjene

BeneFIX se primjenjuje intravenskom infuzijom nakon rekonstitucije liofiliziranog praška za otopinu za injekciju sa sterilnom 0,234% otopinom natrijevog klorida (vidjeti dio 6.6).

BeneFIX treba primjenjivati sporom infuzijom. U većini se slučajeva infuzija primjenjivala brzinom do 4 ml po minuti. Brzinu primjene treba odrediti tako da bolesniku bude ugodno.

Ako dođe do suspektne reakcije preosjetljivosti za koju se smatra da je povezana s primjenom BeneFIX-a, brzinu infuzije treba smanjiti ili infuziju treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

### Aglutinacija crvenih krvnih stanica u cjevčici/štrcaljki

Zabilježeni su slučajevi aglutinacije crvenih krvnih stanica u cjevčici/štrcaljki kod primjene BeneFIX-a. Nisu prijavljeni štetni događaji povezani s ovim opažanjem. Da bi se mogućnost aglutinacije svela na najmanju moguću mjeru, važno je ograničiti količinu krvi koja ulazi u cjevčice. Krv ne smije ući u štrcaljku. Ako se opazi aglutinacija crvenih krvnih stanica u cjevčici/štrcaljki, potrebno je baciti sav taj materijal (cjevčice, štrcaljku i otopinu BeneFIX-a) i nastaviti primjenu s novim pakiranjem.

### Kontinuirana infuzija

Primjena kontinuiranom infuzijom nije odobrena i ne preporučuje se (vidjeti također dijelove 4.4 i 6.6).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na proteine hrčka.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bolesnici mogu zaljepiti jednu od samoljepivih naljepnica s bočice kako bi dokumentirali broj serije u svom dnevniku ili za prijavljivanje bilo koje nuspojave.

### Preosjetljivost

Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa s BeneFIX-om. Ovaj lijek sadrži proteine hrčka u tragovima. Nastupile su potencijalno smrtonosne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije s lijekovima koji sadrže faktor IX, uključujući BeneFIX. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnike treba savjetovati da odmah prekinu primjenu lijeka i da se obrate svom liječniku. Bolesnike treba obavijestiti o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući otežano disanje, nedostatak zraka, oticanje, koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, svrbež, stezanje u prsima, bronhospazam, laringospazam, zviždanje u plućima, hipotenziju, zamagljen vid i anafilaksiju.

U nekim su slučajevima ove reakcije napredovale do teške anafilaksije. U slučaju šoka, potrebno je pridržavati se važećih medicinskih standarda za liječenje šoka. U slučaju teških alergijskih reakcija, nužno je razmotriti druge hemostatske mjere.

### Inhibitori

Razvoj inhibitora je manje česti događaj u prethodno liječenih bolesnika koji primaju lijekove koji sadrže faktor IX. Budući da je jedan prethodno liječeni bolesnik liječen BeneFIX-om razvio klinički značajan inhibitor sa slabim odgovorom tijekom kliničkih ispitivanja, a iskustvo s antigenošću rekombinantnog faktora IX još je ograničeno, bolesnike liječene BeneFIX-om treba pažljivo pratiti zbog razvoja inhibitora faktora IX, čiji titar treba mjeriti u Bethesda jedinicama pomoću odgovarajućeg biološkog testa.

U literaturi su prijavljeni slučajevi koji pokazuju korelaciju između razvoja inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Stoga bolesnicima koji imaju alergijske reakcije treba procijeniti prisutnost inhibitora. Potrebno je naglasiti da bolesnici s inhibitorima faktora IX mogu biti pod povećanim rizikom od anafilaksije kod kasnijeg izlaganja faktoru IX. Preliminarne informacije ukazuju na mogućí odnos između prisutnosti velikih delecijских mutacija u genu bolesnika za faktor IX, i povećanog rizika od stvaranja inhibitora i akutnih reakcija preosjetljivosti. Bolesnike za koje se zna da imaju velike delecijske mutacije u genu za faktor IX potrebno je pažljivo promatrati zbog znakova i simptoma akutnih reakcija preosjetljivosti, osobito tijekom ranih faza početne izloženosti ovom lijeku.

Zbog rizika od alergijskih reakcija kod primjene koncentrata faktora IX, početne primjene faktora IX treba, sukladno procjeni nadležnog liječnika, provoditi pod medicinskim nadzorom na mjestu gdje se može osigurati odgovarajuća medicinska skrb za alergijske reakcije.

### Tromboza

Iako BeneFIX sadrži samo faktor IX, potrebno je prepoznati rizik od tromboze i diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Budući da se primjena koncentrata kompleksa faktora IX inače povezuje s razvojem tromboembolijskih komplikacija, primjena lijekova koji sadrže faktor IX može biti potencijalno opasna u bolesnika sa znakovima fibrinolize i u bolesnika s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK). Kad se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika s bolešću jetre, bolesnika nakon operacije, novorođenčadi ili u bolesnika s rizikom od razvoja trombotskih pojava ili DIK-a, zbog potencijalnog rizika od trombotskih komplikacija potrebno je uvesti kliničko praćenje ranih znakova trombotske i potrošne koagulopatije uz odgovarajuće biološko testiranje. U tim situacijama potrebno je procijeniti korist od liječenja BeneFIX-om u odnosu na rizik od ovih komplikacija.

Sigurnost i djelotvornost primjene BeneFIX-a kontinuiranom infuzijom nisu ustanovljene (vidjeti također dijelove 4.2 i 4.8). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su trombotski događaji, uključujući po život opasan sindrom gornje šuplje vene, u kritično bolesne novorođenčadi dok su primala BeneFIX kontinuiranom infuzijom kroz centralni venski kateter (vidjeti također dio 4.8).

### Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim faktorima rizika za kardiovaskularne događaje, zamjenska terapija faktorom IX može povećati kardiovaskularni rizik.

### Nefrotski sindrom

Nefrotski sindrom prijavljen je nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije u bolesnika koji imaju hemofiliju B s inhibitorima faktora IX i alergijskim reakcijama u anamnezi. Sigurnost i djelotvornost primjene BeneFIX-a za indukciju imunološke tolerancije nije ustanovljena.

### Posebne populacije

Nema dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja BeneFIX-a o liječenju prethodno neliječenih bolesnika.

### Sadržaj natrija

Nakon rekonstitucije BeneFIX sadrži 0,2 mmol natrija (4,6 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija. Ovisno o tjelesnoj težini bolesnika i doziranju BeneFIX-a, bolesnici mogu primiti više bočica lijeka. To je potrebno uzeti u obzir ako je bolesnik na prehrani s niskim udjelom soli.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu prijavljene interakcije lijekova koji sadrže ljudski koagulacijski faktor IX (rDNA) s drugim lijekovima.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije s faktorom IX na životinjama. Budući da se hemofilija B rijetko javlja u žena, nije dostupno iskustvo s primjenom faktora IX tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor IX smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako za to postoji jasna indikacija.

Učinak BeneFIX-a na plodnost nije ustanovljen.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

BeneFIX ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak profila sigurnosti

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu obuhvaćati angioedem, pečenje i žarenje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) i u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). U nekim su slučajevima ove reakcije napredovale do teške anafilaksije i pojavile su se u bliskoj vremenskoj povezanosti s razvojem inhibitora faktora IX (također vidjeti dio 4.4). Nefrotski sindrom prijavljen je nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije u bolesnika koji imaju hemofiliju B s inhibitorima faktora IX i alergijskim reakcijama u anamnezi.

Vrlo rijetko je zabilježen razvoj protutijela na proteine hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Bolesnici s hemofilijom B mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na faktor IX. Ako nastanu takvi inhibitori, stanje se može očitovati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima preporučuje se obratiti specijaliziranom centru za liječenje hemofilije.

Postoji potencijalan rizik od tromboembolijskih epizoda koje su uslijedile nakon primjene lijekova koji sadrže faktor IX, vidjeti dio 4.4.

##### Tablični popis nuspojava

Tablica u nastavku u skladu je s klasifikacijom organskih sustava po MedDRA-i (klasifikacija organskih sustava i razina preporučenog pojma). Učestalosti su procijenjene u skladu sa sljedećom konvencijom: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U tablici je naveden popis nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima prethodno liječenih bolesnika i onih utvrđenih tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti se temelje na štetnim događajima svih uzroka nastalim tijekom liječenja u objedinjenim kliničkim ispitivanjima s 224 ispitanika.

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom u opadajućoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 i <1/10	Manje često ≥1/1000 i <1/100	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			celulitis na mjestu infuzije <sup>a</sup>	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			inhibicija faktora IX <sup>b</sup>	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost <sup>c</sup>		anafilaktička reakcija*
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja <sup>d</sup>	omaglica; disgeuzija	somnolencija; tremor	
Poremećaji oka			oštećenje vida <sup>e</sup>	
Srčani poremećaji			tahikardija <sup>f</sup>	
Krvožilni poremećaji		flebitis; crvenilo uz osjećaj vrućine <sup>g</sup>	hipotenzija <sup>h</sup>	sindrom gornje šuplje vene <sup>i,*</sup> ; tromboza dubokih vena*; tromboza*; tromboflebitis*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	kašalj <sup>j</sup>			
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje; mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip <sup>k</sup> ; urtikarija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			infarkt bubrega <sup>l</sup>	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	nelagoda u prsima <sup>o</sup> ; reakcija na mjestu infuzije <sup>n</sup> ; bol na mjestu infuzije <sup>m</sup>		neodgovarajući terapijski odgovor*
Pretrage				neodgovarajući povrat faktora IX <sup>p,*</sup>

\* nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>a</sup> uključujući celulitis

<sup>b</sup> stvaranje prolaznih inhibitora niskog titra

<sup>c</sup> uključujući preosjetljivost na lijek, angioedem, brohospazam, piskanje, dispneju i laringospazam

<sup>d</sup> uključujući migrenu, sinusnu glavobolju

<sup>e</sup> uključujući scintilirajući skotom i zamagljen vid

<sup>f</sup> uključujući povećanje srčane frekvencije, sinusnu tahikardiju

<sup>g</sup> uključujući navale vrućine, osjećaj vrućine, toplinu kože

<sup>h</sup> uključujući smanjeni krvni tlak

<sup>i</sup> sindrom gornje šuplje vene u kritično bolesne novorođenčadi uslijed primanja BeneFIX-a kontinuiranom infuzijom putem centralnog venskog katetera

<sup>j</sup> uključujući produktivni kašalj

<sup>k</sup> uključujući makularni osip, papularni osip, makulopapularni osip

<sup>l</sup> razvio se u bolesnika pozitivnog na protutijelo na hepatitis C, 12 dana nakon doze BeneFIX-a radi epizode krvarenja.

<sup>m</sup> uključujući bol na mjestu injekcije, nelagodu na mjestu infuzije

<sup>n</sup> uključujući pruritus na mjestu infuzije, eritem na mjestu infuzije

<sup>o</sup> uključujući bol u prsima i stezanje u prsima

<sup>p</sup> To je doslovan pojam kako je prijavljeno. Nema preporučenog pojma u MedDRA 17.1.



## Opis odabranih nuspojava

### Preosjetljivost/alergijske reakcije

Ako se pojavi suspektna reakcija preosjetljivosti za koju se smatra da je povezana s primjenom BeneFIX-a, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

### Razvoj inhibitora

Klinički značajan inhibitor niskog odgovora otkrio se u 1 od 65 bolesnika liječenih BeneFIX-om (uključujući 9 bolesnika koji su sudjelovali samo u ispitivanju primjene kod kirurških zahvata) koji su prethodno primali lijekove dobivene iz plazme. Taj je bolesnik mogao nastaviti liječenje BeneFIX-om bez anamnestičkog porasta inhibitora ili anafilaksije (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

Alergijske reakcije se mogu pojaviti s većom učestalosti u djece nego u odraslih.

Budući da nema dovoljno podataka, ne mogu se dati informacije o incidenciji inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika (vidjeti također dio 5.1).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s lijekovima koji sadrže rekombinantni koagulacijski faktor IX.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, faktor zgrušavanja krvi IX; ATK oznaka: B02BD04

#### Mehanizam djelovanja

BeneFIX sadrži rekombinantni koagulacijski faktor IX (nonakog alfa). Rekombinantni koagulacijski faktor IX je jednolančani glikoprotein približne molekularne mase od 55 000 Daltona i pripada obitelji serinskih proteaza, koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K. Rekombinantni koagulacijski faktor IX je terapijski protein dobiven tehnologijom rekombinantne DNK, koji ima strukturne i funkcionalne značajke usporedive s endogenim faktorom IX. Faktor IX se aktivira faktorom VII/kompleksom tkivnih faktora u vanjskom putu te faktorom XIa u unutarnjem putu koagulacije. Aktivirani faktor IX, u kombinaciji s aktiviranim faktorom VIII, aktivira faktor X. To naposljetku dovodi do pretvaranja protrombina u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin pa se može formirati ugrušak. U bolesnika s hemofilijom B nedostaje ili je jako smanjena aktivnost faktora IX pa može biti potrebna nadomjesna terapija.

#### Farmakodinamički učinci

Hemofilija B spolno je vezan nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi zbog sniženih razina faktora IX i rezultira obilnim krvarenjem u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, bilo spontano ili kao rezultat slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećavaju se razine faktora IX u plazmi, čime se omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora i korekcija sklonosti krvarenju.

#### Pedijatrijska populacija

Analiza djelotvornosti u studiji 3090A1-301-WW temeljila se na 22 ocjenjiva pedijatrijska bolesnika na režimu profilakse uključujući 4 bolesnika na liječenju kod pojave krvarenja koji su ubrzo prešli na

profilaksu. Dva bolesnika podvrgnuta su kirurškim zahvatima (obrezivanje i uvođenje katetera). Analiza sigurnosnih podataka 25 ocjenjivih bolesnika odražavala je očekivani sigurnosni profil lijeka. Jedina ozbiljna nuspojava povezana s liječenjem BeneFIX-om prijavljena je u jednog prethodno neliječenog bolesnika kod kojeg su se pojavili preosjetljivost i razvoj inhibitora.

U dva otvorena ispitivanja utvrđeno je da se BeneFIX može sigurno primjenjivati u dozi od 100 IU/kg jednom tjedno. No, zbog poluvijeka lijeka (vidjeti dio 5.2) i ograničenih farmakokinetičkih podataka za režim doziranja jednom tjedno, takav se režim ne može općenito preporučiti za dugoročnu profilaksu u bolesnika s teškom hemofilijom B.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

U randomiziranom, ukriženom farmakokinetičkom ispitivanju, BeneFIX rekonstituiran u 0,234%-tnoj otopini natrijeva klorida pokazao se farmakokinetički ekvivalentan prethodno dostupnom BeneFIX-u na tržištu (rekonstituiranom sa sterilnom vodom) u 24 prethodno liječena bolesnika ( $\geq 12$  godina) dozom od 75 IU/kg. Osim toga, farmakokinetički parametri praćeni su u 23 ista bolesnika nakon ponovljene primjene BeneFIX-a u razdoblju od šest mjeseci i bili su nepromijenjeni u odnosu na one dobivene u početnoj procjeni. Sažetak farmakokinetičkih podataka nalazi se u Tablici 1.

Parametar	Na početku n = 24 Srednja vrijednost $\pm$ SD	6. mjesec n = 23 Srednja vrijednost $\pm$ 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
Povrat (IU/dl po IU/kg)	0,73 $\pm$ 0,20	0,76 $\pm$ 0,18

Skraćenice:  $AUC_{\infty}$  = površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme od nultog vremena do beskonačnosti;  $C_{max}$  = vršna koncentracija;  $t_{1/2}$  = poluvijek eliminacije iz plazme; CL = klirens; SD = standardna devijacija.

Populacijski farmakokinetički model je razvijen korištenjem podataka prikupljenih od 73 bolesnika u dobi od 7 mjeseci do 60 godina starosti. Parametri procijenjeni koristeći finalni model s 2 odjeljka prikazani su u Tablici 2. Dojenčad i djeca su imala viši klirens, veći volumen distribucije, kraći poluvijek i niži povrat nego adolescenti i odrasli. Završna faza nije jednoznačno obuhvaćena zbog nedostataka podataka nakon 24 sata u pedijatrijskih bolesnika < 6 godina starosti.

Dobne skupine (godine)	Dojenčad <2	Djeca 2 do < 6	Djeca 6 do < 12	Adolescenti 12 do < 18	Odrasli 18 do 60
Broj ispitanika	7	16	1	19	30
Klirens (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
Poluvijek eliminacije (h)	15,6 $\pm$ 1,2	16,7 $\pm$ 1,9	16,3	21,5 $\pm$ 5,0	23,9 $\pm$ 4,5
Povrat (IU/dl po 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 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti, smanjenja plodnosti i fetalnog razvoja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Prašak

saharoza

glicin

L-histidin

polisorbat 80

#### Otapalo

otopina natrijevog klorida

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Smije se upotrijebiti samo priloženi set za infuziju. Adsorpcija ljudskog koagulacijskog faktora IX na unutarnje površine neke opreme za infuziju može dovesti do neuspjeha liječenja.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

Rekonstituirani lijek ne sadrži konzervanse i mora se odmah primijeniti, najkasnije 3 sata od rekonstitucije. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 3 sata na temperaturama do 25°C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne zamrzavati.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU praška u bočici od 10 ml (staklo tipa 1) s čepom (klorobutil) i prstenom (aluminij) i 5 ml bistrog, bezbojnog otapala u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s čepom klipa (brombutil), zatvaračem vrha (bromobutil) i sterilnim nastavkom za bočicu za rekonstituciju, sterilni set za infuziju, dvije vaticice natopljene alkoholom, flaster i jastučić od gaze.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

BeneFIX se primjenjuje intravenskom infuzijom nakon rekonstitucije liofiliziranog praška za injekciju s priloženim otapalom (0,234% *m/V* otopina natrijevog klorida) u napunjenoj štrcaljki (vidjeti također dio 3 Upute o lijeku za upute za rekonstituciju).

BeneFIX, nakon rekonstitucije, sadrži polisorbat-80, za koji se zna da povećava brzinu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinil klorida (PVC). To treba uzeti u obzir tijekom pripreme i primjene BeneFIX-a. Važno je strogo se pridržavati preporuka u dijelu 4.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Budući da primjena BeneFIX-a kontinuiranom infuzijom nije procijenjena, BeneFIX se ne smije miješati s otopinama za infuziju niti davati u obliku dripa.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/97/047/004  
EU/1/97/047/005  
EU/1/97/047/006  
EU/1/97/047/009  
EU/1/97/047/007  
EU/1/97/047/008

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. srpnja 2012.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

BeneFIX 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

BeneFIX 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

BeneFIX 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

BeneFIX 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

BeneFIX 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

BeneFIX 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

nonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

#### 2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 250 IU nonakoga alfa (pribl. 50 IU/ml nakon pripreme).

1 bočica: 500 IU nonakoga alfa (pribl. 100 IU/ml nakon pripreme).

1 bočica: 1000 IU nonakoga alfa (pribl. 200 IU/ml nakon pripreme).

1 bočica: 1500 IU nonakoga alfa (pribl. 200 IU/ml nakon pripreme).

1 bočica: 2000 IU nonakoga alfa (pribl. 400 IU/ml nakon pripreme).

1 bočica: 3000 IU nonakoga alfa (pribl. 600 IU/ml nakon pripreme).

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, glicin, L-histidin, natrijev klorid i polisorbit 80.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s 250 IU nonakoga alfa

1 bočica s 500 IU nonakoga alfa

1 bočica s 1000 IU nonakoga alfa

1 bočica s 1500 IU nonakoga alfa

1 bočica s 2000 IU nonakoga alfa

1 bočica s 3000 IU nonakoga alfa

1 napunjena štrcaljka s 5 ml otapala

1 sterilni nastavak za bočicu za pripremu otopine

1 sterilni set za infuziju  
2 vatiće natopljene alkoholom  
1 flaster  
1 jastučić od gaze

#### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu u venu, samo za jednokratnu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

#### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Za pripremu otopine upotrijebite samo napunjenu štrcaljku s otapalom priloženu u kutiji.

#### **8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Primijeniti odmah ili u roku od 3 sata od pripreme.

#### **9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne zamrzavati.

#### **10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

#### **11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

BeneFIX 250 IU prašak za otopinu za injekciju

BeneFIX 500 IU prašak za otopinu za injekciju

BeneFIX 1000 IU prašak za otopinu za injekciju

Benefix 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekcije

BeneFIX 2000 IU prašak za otopinu za injekciju

BeneFIX 3000 IU prašak za otopinu za injekciju

nonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)  
Primjena u venu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Injekcija za jednokratnu primjenu.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

Vidjeti prednju naljepnicu (Seriya, Rok valjanosti)

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

250 IU

500 IU

1000 IU

1500 IU

2000 IU

3000 IU

**6. DRUGO**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne zamrzavati.

Za pripremu otopine upotrijebite samo napunjenu štrcaljku priloženu u kutiji.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA ŠTRCALJKE S OTAPALOM**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Otapalo za BeneFIX

Za primjenu u venu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Upotrijebite sav sadržaj.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

Pfizer Europe MA EEIG

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

Sadrži 5 ml 0,234% otopine natrijevog klorida za injekciju

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**BeneFIX 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**BeneFIX 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**BeneFIX 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**BeneFIX 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**BeneFIX 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**BeneFIX 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
nonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je BeneFIX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati BeneFIX
3. Kako uzimati BeneFIX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BeneFIX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je BeneFIX i za što se koristi

BeneFIX je lijek s faktorom IX za zgrušavanje (koagulaciju) krvi, koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK i daje injekcijom. Djelatna tvar u BeneFIX-u je nonakog alfa. Osobe koje su rođene s hemofilijom B (Christmasova bolest) nemaju dovoljno faktora IX za kontrolu krvarenja. BeneFIX djeluje tako da nadomješta faktor IX u bolesnika s hemofilijom B i omogućuje im zgrušavanje krvi.

BeneFIX se primjenjuje za liječenje i sprječavanje krvarenja u bolesnika s hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX) u svim dobnim skupinama.

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati BeneFIX

#### Nemojte uzimati BeneFIX

- ako ste alergični na nonakog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na proteine hrčka.

#### Upozorenja i mjere opreza

- Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite BeneFIX.
- Odmah posjetite liječnika ako Vam se krvarenje ne zaustavi prema očekivanju.



- Moguće su alergijske reakcije. Lijek može sadržavati proteine hrčka u tragovima (vidjeti Nemojte uzimati BeneFIX). Kod primjene lijekova s faktorom IX, uključujući BeneFIX, nastale su anafilaktičke reakcije (teške alergijske reakcije) potencijalno opasne po život. Rani znakovi alergijskih reakcija uključuju otežano disanje, nedostatak zraka, oticanje, koprivnjaču, svrbež, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, nizak krvni tlak, zamagljen vid i anafilaksiju (teška alergijska reakcija koja može uzrokovati otežano gutanje i/ili disanje, crvenilo ili otečenost lica i/ili šaka).
- Ako nastane alergijski ili anafilaktički tip reakcije, **odmah prekinite infuziju i obratite se liječniku ili odmah potražite hitnu medicinsku pomoć**. U slučaju teške alergijske reakcija, potrebno je razmotriti drugu terapiju.
- Protutijela koja neutraliziraju aktivnost (inhibitori) manje su česta pojava u bolesnika prethodno liječenih lijekovima koji sadrže faktor IX. Međutim, kao i s drugim lijekovima koji sadrže faktor IX, dok se liječite BeneFIX-om trebate biti pažljivo praćeni zbog mogućeg razvoja inhibitora faktora IX.
- Istraživanja su pokazala povezanost između pojave inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Stoga, ako osjetite alergijske reakcije kao što su one opisane gore, trebate se testirati na prisutnost inhibitora. Potrebno je naglasiti da bolesnici s inhibitorom faktora IX mogu biti pod povećanim rizikom od anafilaksije tijekom budućeg liječenja BeneFIX-om.
- Stvaranje faktora IX u tijelu kontrolira gen za faktor IX. Kod bolesnika koji imaju posebne mutacije gena za faktor IX, kao što su velike delecije, postoji veća vjerojatnost od razvoja inhibitora faktora IX i/ili alergijskih reakcija. Stoga, ako se zna da imate takvu mutaciju, liječnik Vas može pažljivije pratiti zbog znakova alergijske reakcije, osobito na početku prve primjene BeneFIX-a.
- Zbog rizika od alergijskih reakcija na faktor IX, prvih nekoliko primjena BeneFIX-a trebalo bi provesti pod medicinskim nadzorom na mjestu gdje se može pružiti odgovarajuća medicinska skrb u slučaju alergijske reakcije.
- Čak i u odsutnosti inhibitora faktora IX možda će Vam biti potrebne više doze BeneFIX-a nego drugih lijekova s faktorom IX dobivenih iz plazme koje ste možda prethodno uzimali. Stoga se aktivnost faktora IX u plazmi (čime se mjeri sposobnost krvi da stvara ugruške) mora pažljivo pratiti kako bi se primjereno prilagodile doze. Ako se krvarenje ne može kontrolirati preporučenom dozom, javite se liječniku.
- Ako bolujete od bolesti jetre ili srca ili ste nedavno bili na kirurškom zahvatu, postoji povećan rizik od komplikacija sa zgrušavanjem krvi (koagulacijom).
- Kod bolesnika koji imaju hemofiliju B s inhibitorima faktora IX i alergijskim reakcijama u povijesti bolesti prijavljen je poremećaj bubrega (nefrotski sindrom) nakon visokih doza faktora IX dobivenog iz plazme.
- Iz kliničkih ispitivanja nije se dobilo dovoljno podataka o liječenju prethodno neliječenih bolesnika (bolesnika koji nikad prije nisu primili infuziju faktora IX) BeneFIX-om.
- Preporučuje se da kod svake primjene lijeka BeneFIX zabilježite ime i broj serije lijeka. Možete zalijepiti jednu od naljepnica s bočice kako bi dokumentirali broj serije u svom dnevniku ili za prijavljivanje bilo koje nuspojave.

### **Drugi lijekovi i BeneFIX**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, smijete uzimati BeneFIX samo nakon posebnih uputa koje Vam je dao liječnik. Nije poznato može li BeneFIX naškoditi nerođenom djetetu kad se daje trudnicama. Liječnik Vam može savjetovati da prekinete liječenje BeneFIX-om ako dojite ili zatrudnite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

BeneFIX ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **BeneFIX sadrži natrij**

Nakon pripreme za primjenu BeneFIX sadrži 0,2 mmol natrija (4,6 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i dozi BeneFIX-a, možete primiti više bočica lijeka. To je potrebno uzeti u obzir ako ste na prehrani s niskim udjelom soli.

## **3. Kako uzimati BeneFIX**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odlučiti koliku dozu BeneFIX-a ćete primati. Ta doza i trajanje liječenja ovisit će o Vašim individualnim potrebama za nadomjesnom terapijom faktora IX i koliko brzo Vaše tijelo troši faktor IX, što će se redovito provjeravati. Možete opaziti razliku u dozi koju primete ako umjesto lijeka s faktorom IX dobivenim iz plazme počnete primjenjivati BeneFIX.

Liječnik može odlučiti promijeniti dozu BeneFIX-a koju primete tijekom Vašeg liječenja.

## **Priprema i primjena**

Niže opisani postupci nude smjernice za pripremu i primjenu BeneFIX-a. Bolesnici trebaju slijediti posebne postupke za venepunkciju koje im je dao njihov liječnik.

BeneFIX se primjenjuje intravenskom (i.v.) infuzijom nakon pripreme otopine za injekciju pomoću praška i priloženog otapala (otopina natrijevog klorida (soli)) u napunjenoj štrcaljki.

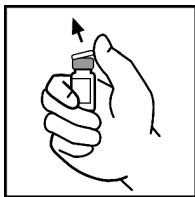
Prije sljedećih postupaka uvijek operite ruke. Tijekom postupka pripreme potrebno je primjenjivati aseptičku tehniku (što znači čisto i bez mikroba).

### **Priprema:**

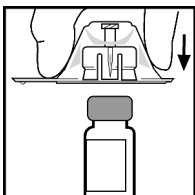
BeneFIX će se primijeniti intravenskom infuzijom (i.v.) nakon pripreme sa sterilnim otapalom za injekciju.

1. Ostavite bočicu s liofiliziranim (osušenim zamrzavanjem) BeneFIX-om i napunjenu štrcaljku da dosegnu sobnu temperaturu.

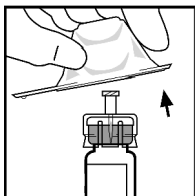
2. Uklonite plastični poklopac s bočice BeneFIX-a kako biste izložili središnji dio gumenog čepa.



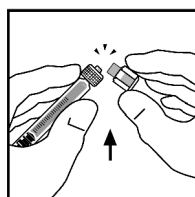
3. Obrišite vrh bočice priloženom vaticom natopljenom alkoholom ili uporabite drugu antiseptičku otopinu i ostavite da se osuši. Nakon čišćenja nemojte dodirivati gumeni čep rukama niti dopustiti da dotakne neku površinu.
4. Povucite pokrov s prozirnog plastičnog pakiranja s nastavkom za bočicu. Nemojte vaditi nastavak iz pakiranja.
5. Stavite bočicu na ravnu površinu. Dok držite nastavak u pakiranju, postavite nastavak za bočicu iznad bočice. Čvrsto pritisnite pakiranje s nastavkom prema dolje sve dok se nastavak ne utisne na mjesto na vrhu bočice, a šiljak nastavka probije čep bočice.



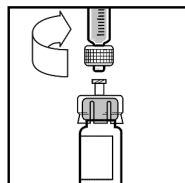
6. Pakiranje odvojite od nastavka i bacite ga.



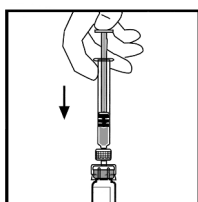
7. Spojite klip na štrcaljku s otapalom tako što ćete ga pritisnuti i čvrsto zakrenuti.
8. Otkinite plastični poklopac za zaštitu od nepažljivog rukovanja s vrška štrcaljke s otapalom tako što ćete ga prelomiti duž perforacije na poklopcu. To ćete napraviti tako da savijate poklopac gore dolje sve dok ne pukne duž perforacije. Nemojte dodirivati unutrašnjost poklopca ili vršak štrcaljke. Možda ćete morati vratiti poklopac na štrcaljku (ako pripremljeni BeneFIX ne primijenite odmah) pa ga odložite sa strane tako što ćete ga postaviti vrhom dolje.



9. Postavite bočicu na ravnu površinu. Spojite štrcaljku s otapalom na nastavak za bočicu tako što ćete umetnuti vrh štrcaljke u otvor nastavka i istovremeno čvrsto pritisnuti i zakrenuti štrcaljku u smjeru kazaljke na satu sve dok se čvrsto ne spoje.



10. Sporim pritiskom na klip ubrizgajte cijelu količinu otapala u bočicu BeneFIX-a.



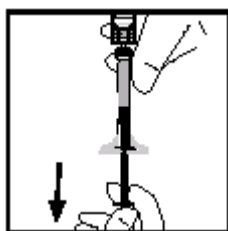
11. Dok je štrcaljka još spojena s nastavkom, nježno okrećite bočicu sve dok se prašak ne otopi.



12. Konačnu otopinu treba vizualno pregledati prije primjene da ne sadrži sitne čestice. Otopina treba izgledati bistra i bezbojna.

Napomena: Ako primjenjujete više od jedne bočice BeneFIX-a po infuziji, svaku bočicu trebate pripremiti prema prethodnim uputama. Štrcaljku s otapalom treba ukloniti, ostavljajući nastavak za bočicu na mjestu, a zasebni veliki *luer lock* (naprava koja spaja štrcaljku s bočicom) za štrcaljku može se uporabiti za izvlačenje pripremljenog sadržaja iz pojedinih bočica.

13. Pazeći da je klip štrcaljke potpuno potisnut u štrcaljku, okrenite bočicu naopako. Polako uvucite svu otopinu u štrcaljku.



14. Odvojite štrcaljku od nastavka za bočicu tako što ćete nježno povući i zakrenuti štrcaljku u smjeru suprotnom od smjera kazaljke na satu. Bacite bočicu zajedno sa spojenim nastavkom.

Napomena: Ako nećete odmah primijeniti otopinu, trebate pažljivo vratiti poklopac na štrcaljku. Nemojte dodirivati vrh štrcaljke ili unutrašnjost poklopca.

BeneFIX treba primijeniti odmah ili unutar 3 sata nakon pripreme. Pripremljena otopina može se prije

primjene čuvati na sobnoj temperaturi.

### **Primjena (intravenska injekcija):**

BeneFIX treba primijeniti pomoću priložene napunjene štrcaljke s otapalom ili sterilne plastične štrcaljke s *luer lock*-om za jednokratnu uporabu. Osim toga, otopinu treba izvući iz bočice pomoću nastavka za bočicu.

BeneFIX treba injicirati u venu tijekom nekoliko minuta. Liječnik Vam može promijeniti preporučenu brzinu infuzije kako bi infuzija bila ugodnija.

Prijavljeni su slučajevi sljepljivanja (aglutinacije) crvenih krvnih stanica u cjevčici/štrcaljki kod primjene BeneFIX-a. Nisu prijavljene nikakve nuspojave povezane s ovim opažanjem. Da bi se mogućnost aglutinacije svela na najmanju moguću mjeru, važno je ograničiti količinu krvi koja ulazi u cjevčice. Krv ne bi smjela ući u štrcaljku. Ako se opazi sljepljivanje crvenih krvnih stanica u cjevčici/štrcaljki, bacite sav taj materijal (cjevčice, štrcaljku i otopinu BeneFIX-a) i nastavite primjenu s novim pakiranjem.

Budući da primjena BeneFIX-a kontinuiranom infuzijom (dripom) nije procijenjena, BeneFIX se ne smije miješati s otopinama za infuziju niti davati u obliku dripa.

Molimo da bacite svu neiskorištenu otopinu, prazne bočice i uporabljene igle i štrcaljke u odgovarajući spremnik za bacanje otpada da se druge osobe, zbog neispravnog rukovanja materijalom, ne bi ozlijedile.

### **Ako uzmete više BeneFIX-a nego što ste trebali**

Molimo da se odmah javite liječniku ako injicirate više BeneFIX-a nego što je preporučio liječnik.

### **Ako prestanete uzimati BeneFIX**

Nemojte prestati primjenjivati BeneFIX bez savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Preosjetljivost/alergijske reakcije**

S BeneFIX-om su moguće reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Takve reakcije mogu uključivati oticanje lica ili grla, žarenje i pečenje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, svrbež, glavobolju, koprivnjaču, niski krvni tlak, letargiju, mučninu, nemir, ubrzani puls, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje. U nekim su slučajevima te reakcije napredovale do teške anafilaksije. Alergijske reakcije mogu nastati zajedno s razvojem inhibitora faktora IX (pogledajte također "Upozorenja i mjere opreza").

Te reakcije su potencijalno opasne po život. Ako nastane alergijska/anafilaktička reakcija, **odmah prekinite infuziju i obratite se liječniku ili odmah potražite hitnu medicinsku pomoć**. Potrebno liječenje ovisi o prirodi i težini nuspojava (vidjeti također "Upozorenja i mjere opreza").

## Razvoj inhibitora

Bolesnici s hemofilijom B mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na faktor IX. Znak da su se stvorili takvi inhibitori može biti veća količina BeneFIX-a no obično koja je potrebna za liječenje krvarenja i/ili kontinuirano krvarenje nakon liječenja. U takvim slučajevima, preporučuje se kontaktirati specijalizirani centar za liječenje hemofilije. Liječnik Vas može htjeti pratiti zbog razvoja inhibitora (vidjeti “Upozorenja i mjere opreza”).

Prijavljen je poremećaj bubrega nakon visokih doza faktora IX dobivenog iz plazme za izazivanje imunološke tolerancije u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima faktora IX i alergijskim reakcijama u povijesti bolesti (vidjeti također “Upozorenja i mjere opreza”).

## Trombotski događaji

BeneFIX može povećati rizik od tromboze (nenormalni krvni ugrušci) u Vašem tijelu ako imate faktore rizika za razvoj krvnih ugrušaka, uključujući stalni venski kateter. Prijavljeni su teški događaji zbog krvnih ugrušaka, uključujući životno opasne krvne ugruške u kritično bolesne djece dok su primala BeneFIX kontinuiranom infuzijom kroz centralni venski kateter. Prijavljeni su slučajevi perifernog tromboflebitisa (bol i crvenilo vena) i duboke venske tromboze (krvni ugrušci u udovima); u većini tih slučajeva, BeneFIX je bio primijenjen kontinuiranom infuzijom, što nije odobren način primjene.

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- kašalj
- vrućica

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije
- omaglica, promijenjeni osjet okusa
- flebitis (bol i crvenilo vena), crvenilo uz osjećaj vrućine
- povraćanje, mučnina
- osip, koprivnjača
- nelagoda u prsima (uključujući bol u prsima)
- reakcije na mjestu infuzije (uključujući svrbež i crvenilo na mjestu infuzije), bol i nelagoda na mjestu infuzije

**Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- razvoj neutralizirajućih protutijela (inhibitora)
- celulitis na mjestu infuzije (bol i crvenilo kože)
- pospanost, drhtanje
- oštećenje vida (uključujući zamagljen vid, pojavu točaka/svjetla)
- ubrzani puls, niski krvni tlak
- infarkt bubrega (prekid dotoka krvi u bubrege)

**Nuspojave nepoznate učestalosti** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- anafilaktička reakcija
- trombotički događaji (abnormalni krvni ugrušci)
- nedostatak odgovora na liječenje (nemogućnost prekidanja ili sprječavanja epizoda krvarenja)

## Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati BeneFIX

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

BeneFIX se mora čuvati na temperaturi ispod 30°C i mora se primijeniti prije isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici.

Ne zamrzavati, kako bi se spriječilo oštećenje napunjene štrcaljke.

Pripremljenu otopinu primijenite odmah ili u roku od 3 sata.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da otopina nije bistra ili bezbojna.

Za pripremu upotrijebite samo napunjenu štrcaljku priloženu u kutiji. Za primjenu se mogu upotrijebiti druge sterilne štrcaljke za jednokratnu uporabu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što BeneFIX sadrži

- Djelatna tvar je nonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Jedna bočica BeneFIX-a sadrži nominalno 250, 500, 1000, 1500, 2000 ili 3000 IU nonakoga alfa.
- Drugi sastojci su saharoza, glicin, L-histidin, polisorbitat 80. Priloženo je i otapalo (0,234% otopina natrijevog klorida) za pripremu otopine.
- Nakon pripreme s priloženim otapalom (0,234% otopina natrijevog klorida), jedna bočica sadrži 50, 100, 200, 300, 400 ili 600 IU/ml (vidjeti tablicu 1).

Tablica 1. Jačina BeneFIX-a po ml pripremljene otopine

Količina BeneFIX-a po bočici	Količina BeneFIX-a po 1 ml pripremljene otopine za injekciju
250 IU	50 IU
500 IU	100 IU
1000 IU	200 IU
1500 IU	300 IU
2000 IU	400 IU
3000 IU	600 IU

### Kako BeneFIX izgleda i sadržaj pakiranja

BeneFIX se isporučuje kao prašak za injekciju u staklenoj bočici i otapalo u napunjenoj štrcaljki.

Sadržaj pakiranja je:

- jedna bočica BeneFIX praška od 250, 500, 1000, 1500, 2000 ili 3000 IU
- jedna napunjena štrcaljka s otapalom, 5 ml sterilne 0,234% otopine natrijevog klorida za injekciju za pripremu otopine, s jednim potisnikom klipa
- jedan sterilni nastavak za bočicu za pripremu otopine
- jedan sterilni set za infuziju
- dvije vaticice natopljene alkoholom
- jedan flaster
- jedan jastučić od gaze

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.