

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BeneFIX 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
BeneFIX 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
BeneFIX 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
BeneFIX 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
BeneFIX 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
BeneFIX 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### BeneFIX 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur nomināli 250 SV alfa nonakoga (nonacog alfa) (rekombinantais koagulācijas faktors IX). Pēc pagatavošanas, pievienojot 5 ml (0,234 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, katrs mililitrs šķīduma satur apmēram 50 SV alfa nonakoga.

### BeneFIX 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur nomināli 500 SV alfa nonakoga (nonacog alfa) (rekombinantais koagulācijas faktors IX). Pēc pagatavošanas, pievienojot 5 ml (0,234 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, katrs mililitrs šķīduma satur apmēram 100 SV alfa nonakoga.

### BeneFIX 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur nomināli 1000 SV alfa nonakoga (nonacog alfa) (rekombinantais koagulācijas faktors IX). Pēc pagatavošanas, pievienojot 5 ml (0,234 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, katrs mililitrs šķīduma satur apmēram 200 SV alfa nonakoga.

### BeneFIX 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur nomināli 1500 SV alfa nonakoga (nonacog alfa) (rekombinantais koagulācijas faktors IX). Pēc pagatavošanas, pievienojot 5 ml (0,234 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, katrs mililitrs šķīduma satur apmēram 300 SV alfa nonakoga.

### BeneFIX 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur nomināli 2000 SV alfa nonakoga (nonacog alfa) (rekombinantais koagulācijas faktors IX). Pēc pagatavošanas, pievienojot 5 ml (0,234 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, katrs mililitrs šķīduma satur apmēram 400 SV alfa nonakoga.

### BeneFIX 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur nomināli 3000 SV alfa nonakoga (nonacog alfa) (rekombinantais koagulācijas faktors IX). Pēc pagatavošanas, pievienojot 5 ml (0,234 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, katrs mililitrs šķīduma satur apmēram 600 SV alfa nonakoga.

Aktivitāte (SV) tiek noteikta, izmantojot Eiropas Farmakopejas vienas stadijas koagulācijas testu. BeneFIX specifiskā aktivitāte nav mazāka par 200 SV/ mg proteīna.

BeneFIX satur rekombinanto koagulācijas faktoru IX (starptautiskais nepatentētais nosaukums nonacog alfa). Alfa nonakogs ir attīrīta olbaltumviela, kurai vienā virknē ir 415 aminoskābes. Tā primārā aminoskābes sekvence ir salīdzināma ar plazmas faktora IX Ala<sup>148</sup> alēlisko formu, un dažās pēctranslācijas modifikācijās rekombinantā molekula atšķiras no tās, kas iegūta no plazmas. Rekombinantais koagulācijas faktors IX ir glikoproteīns, ko izdala gēnu inženierijas rezultātā iegūtas zīdītāju šūnas, kas atvasinātas no Ķīnas kāmjā olnīcu (CHO) šūnu līnijas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

BeneFIX 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 1500 SV, 2000 SV, 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balts/gandrīz balts pulveris un dzidrs, bezkrāsains šķīdinātājs.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas profilakse un ārstēšana pacientiem ar B hemofiliju (iedzimtu koagulācijas faktora IX deficītu).

BeneFIX var lietot visām vecuma grupām.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanai jābūt hemofilijas ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

##### Ārstēšanas kontrole

Ārstēšanas kursa laikā ieteicams noteikt faktora IX līmeni, pēc kura nosaka ievadāmo devu un atkārtoto infūziju biežumu. Pacienti var būt dažāda individuālā reakcija uz faktoru IX, atšķirīgs atjaunošanās līmenis un atšķirīgi eliminācijas pusperiodi. Deva, kura aprēķināta, balstoties uz ķermeņa masu, iespējams, jākorrigē pacientiem ar nepietiekamu svaru vai lieko svaru. It īpaši lielu ķirurģisku operāciju gadījumos nepieciešama ir aizstājterapijas precīza kontrole, izmantojot koagulācijas analīzi (plazmas faktora IX aktivitāti).

Ja faktora IX aktivitāte pacientu asins paraugos tiek noteikta, izmantojot *in vitro* tromboplastīna laika (aPTL – aktivēta parciālā tromboplastīna laiks) vienas stadijas koagulācijas testu, plazmas faktora IX aktivitātes rezultātus var būtiski ietekmēt gan aPTL reaģenta veids, gan testā izmantotais atsauces standarts. Tas ir īpaši svarīgi, ja testu veic citā laboratorijā un/vai izmanto citus reaģentus.

##### Devas

Aizstājterapijas devas un ilgums ir atkarīgs no faktora IX deficīta smaguma pakāpes, no asiņošanas vietas un smaguma, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa.

Ievadāmo faktora IX vienību skaits ir izteikts Starptautiskajās Vienībās (SV), un tas ir saistīts ar pašreizējo PVO standartu faktora IX produktiem. Faktora IX aktivitāte plazmā ir izteikta procentos (attiecībā pret normālo aktivitāti cilvēka plazmā) vai Starptautiskajās Vienībās (attiecībā pret faktora IX starptautisko standartu plazmā).

Vienas Starptautiskās Vienības (SV) faktora IX aktivitāte ir vienāda ar faktora IX daudzumu vienā ml normālas cilvēka plazmas.

##### Ārstēšana pēc nepieciešamības

Aprēķinot nepieciešamo BeneFIX devu, var balstīties uz pieņēmumu, ka viena vienība faktora IX aktivitātes uz kg ķermeņa masas  $\geq 12$  gadiem veciem pacientiem palielina cirkulējošā faktora IX līmeni vidēji par 0,8 SV/dl (no 0,4 līdz 1,4 SV/dl (sīkāku informāciju skatīt 5.2. apakšpunktā)).

Nepieciešamās devas tiek aprēķinātas pēc šādas formulas:

Nepieciešamais faktora IX SV skaits	=	ķermeņa masa (kg)	X	vēlamais faktora IX pieaugums (%) vai (SV/dl)	X	ekvivalents novērotajam faktora atjaunošanās līmenim
-------------------------------------	---	-------------------	---	---	---	--

Piemērs: lai panāktu faktora atjaunošanos par 0,8 SV/dl, formulu lasa:

Nepieciešamais faktora IX SV skaits	=	ķermeņa masa (kg)	X	vēlamais faktora IX pieaugums (%) vai (SV/dl)	X	1,3 SV/kg
-------------------------------------	---	-------------------	---	---	---	-----------

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums atkarīgs no klīniskās efektivitātes katrā gadījumā individuāli.

Atkārtojoties asiņošanas gadījumiem, faktora IX aktivitāte nedrīkst samazināties zem dotajiem plazmas aktivitātes līmeņiem (% no normāla vai SV/dl) attiecīgajā periodā. Pēc sekojošās tabulas iespējams vadīties, nosakot devu asiņošanas un operāciju gadījumos.

<b>Asiņošanas pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids</b>	<b>Nepieciešamais faktora IX līmenis (%) vai (SV/dl)</b>	<b>Ievadīšanas biežums (stundas)/Ārstēšanas ilgums (dienas)</b>
<b>Asiņošana</b>		
Agrīna hemartroze, asiņošana muskuļos vai asiņošana mutes dobumā.	20 - 40	Atkārtojiet ik pēc 24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana ir likvidēta, vadoties pēc sāpēm, vai arī ir panākta sadzīšana.
Plašāka hemartroze, asiņošana muskuļos vai hematoma.	30 - 60	Atkārtojiet infūziju ik pēc 24 stundām 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz sāpes un akūtā funkcijas nespēja ir likvidēta.
Dzīvībai bīstamas asiņošanas.	60 - 100	Atkārtojiet infūziju ik pēc 8 līdz 24 stundām, līdz asiņošanas draudi ir novērsti.
<b>Operācijas</b>		
Mazas: Ieskaitot zoba ekstrakciju	30 - 60	Ik pēc 24 stundām, vismaz 1 dienu, līdz panākts sadzīšanas process.
Lielas	80 - 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet infūziju ik pēc 8 - 24 stundām, līdz brūce adekvāti sadzījusī, pēc tam terapija vēl vismaz 7 dienas, lai uzturētu faktora IX aktivitāti no 30% līdz 60% (SV/dl)

### Profilakse

BeneFIX var lietot ilglaicīgai asiņošanas profilaksei pacientiem ar B hemofiliju. Klīniskā pētījumā regulāras sekundārās profilakses vidējā deva iepriekš ārstētiem pacientiem (IĀP) bija 40 SV/kg (no 13 līdz 78 SV/kg) ar 3 līdz 4 dienu intervālu.

Dažos gadījumos, īpaši jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešami īsāki dozēšanas intervāli vai lielākas devas.

### Pediātriskā populācija

Nav pietiekamu datu par BeneFIX lietošanu pēc nepieciešamības un saistībā ar operāciju bērniem, kas ir jaunāki par 6 gadiem.

Vidējā profilaktiskā deva ( $\pm$  standarta novirze) bija 63,7 ( $\pm$ 19,1) SV/kg ar 3 līdz 7 dienu intervāliem. Jaunākiem pacientiem var būt nepieciešami īsāki dozēšanas intervāli vai lielākas devas. 22 novērtējamiem pacientiem regulārai profilaksei patērēts 4607 ( $\pm$ 1849) SV/kg FIX gadā un 378 ( $\pm$ 152) SV/kg mēnesī.

Rūpīgi jākontrolē faktora IX aktivitāte plazmā, vadoties pēc klīniskajām indikācijām, kā arī jāaprēķina farmakokinētiskie parametri, tādi kā faktora atjaunošanās līmenis un eliminācijas pusperiods, lai atbilstoši korigētu devas.

#### Gados vecāki pacienti

BeneFIX klīniskajos pētījumos nebija iekļauti pietiekamā daudzumā 65 gadus veci un vecāki pacienti, lai noteiktu, vai viņiem iedarbība ir citādāka nekā jaunākiem pacientiem. Tāpat kā jebkuram pacientam, kas saņem BeneFIX, arī vecākiem pacientiem deva jāpielāgo individuāli.

#### Lietošanas veids

BeneFIX ievada intravenozas infūzijas veidā pēc tam, kad liofilizētais pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai izšķīdināts sterilā 0,234 % nātrija hlorīda šķīdumā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

BeneFIX jāievada lēni. Vairākumā gadījumu izmantots infūzijas ātrums līdz 4 ml minūtē. Ievadīšanas ātrums jāizvēlas atbilstoši pacienta komforta līmenim.

Ja pacientam attīstās paaugstinātas jutības reakcija, kura varētu būt saistīta ar BeneFIX ievadīšanu, infūzijas ātrums ir jāsamazina vai infūzija jāpārtrauc (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### Eritrocītu aglutinācija caurulītē/šļircē

Ir ziņojumi par eritrocītu aglutināciju caurulītē/ šļircē, ievadot BeneFIX. Nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar šo novērojumu. Lai samazinātu aglutinācijas iespējamību, ir svarīgi ierobežot caurulīšu sistēmā ieplūstošo asiņu daudzumu. Asinis nedrīkst iekļūt šļircē. Ja tiek novērota eritrocītu aglutinācija caurulītē/ šļircē, viss materiāls jāiznīcina (caurulīte, šļirce un BeneFIX šķīdums) un ievadīšana jāatsāk, izmantojot jaunu iepakojumu.

#### Ilgstoša infūzija

Ievadīšana ilgstošas infūzijas veidā nav apstiprināta un nav ieteicama (skatīt arī 4.4. un 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zināma alerģiska reakcija pret kāmjā olbaltumvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Lai dokumentētu sērijas numuru dienasgrāmatā vai ziņotu par blakusparādībām, pacienti var piestiprināt kādu no noņemamajām marķējuma uzlīmēm, kas ir uz flakona.

#### Paaugstināta jutība

Lietojot BeneFIX, iespējamās alerģijas tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Zāles satur nelielu daudzumu kāmjā olbaltumvielu. Potenciāli dzīvībai bīstamas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas ir bijušas saistībā ar faktora IX produktiem, ieskaitot BeneFIX. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, pacientiem jāiesaka nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un sazināties ar ārstu. Pacienti ir jāinformē

par agrīnām paaugstinātas jutības pazīmēm – aprūtinātu elpošanu, elpas trūkumu, tūsku, nātreni, vispārēju nātreni, niezi, spiediena sajūtu krūtīs, bronhu spazmām, balsenes spazmām, svelpjošu elpu, hipotensiju, neskaidru redzi un anafilaksi.

Dažos gadījumos šīs reakcijas progresējušas līdz smagai anafilaksei. Šoka gadījumā jārīkojas saskaņā ar noteiktajiem medicīniskajiem standartiem šoka ārstēšanā. Smagu alerģisku reakciju gadījumā ir jāapsver alternatīvi hemostatiski pasākumi.

### Inhibitori

Inhibitori ir retāka parādība iepriekš ārstētiem pacientiem (IĀP), kuri saņem faktoru IX saturošus produktus. Tā kā klīniskajos pētījumos vienam IĀP, kurš tika ārstēts ar BeneFIX, izveidojās klīniski nozīmīgs vājas atbildes inhibitors, bet pieredze attiecībā par rekombinantā faktora IX antigēnu veidošanās biežumu vēl ir ierobežota, pacientiem, kuri tiek ārstēti ar BeneFIX, ir rūpīgi jākontrolē faktora IX inhibitoru veidošanās, titrējot Betesda (Bethesda) Vienībās, izmantojot atbilstošu bioloģisku testēšanu.

Literatūrā ir dati par saistību starp faktora IX inhibitora veidošanos un alerģiskām reakcijām. Tāpēc pacientiem, kuriem rodas alerģiskas reakcijas, jāpārbauda inhibitora esamība. Jāņem vērā, ka pacientiem ar faktora IX inhibitoriem var būt paaugstināts anafilakses risks, kā dēļ turpmāka faktora IX lietošana var būt problemātiska. Iepriekšēja informācija liek domāt, ka varētu būt sakarība starp liela apjoma delēcijas mutācijām pacienta faktora IX gēnā un paaugstinātu inhibitora veidošanās un akūtu hipersensitivitātes reakciju risku. Pacienti, kam konstatētas liela apjoma delēcijas mutācijas faktora IX gēnā, rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās akūtu hipersensitivitātes reakciju pazīmes un simptomi, it īpaši ekspozīcijas sākotnējās fāzes laikā.

Tā kā pastāv risks, ka pret faktora IX koncentrātiem var būt alerģiskas reakcijas, tad pirmajās faktora IX ievadīšanas reizēs, ja ārstējošais ārsts uzskata par nepieciešamu, infūzija jāveic medicīniskā personāla klātbūtnē, lai alerģiskas reakcijas gadījumā būtu iespējams sniegt atbilstošu medicīnisku palīdzību.

### Tromboze

Kaut arī BeneFIX satur tikai faktoru IX, tomēr iespējams trombozes un diseminētās intravazālās koagulācijas (DIK) risks. Tā kā faktora IX komplekso koncentrātu lietošana vēsturiski ir saistīta ar trombembolisku komplikāciju rašanos, tad faktoru IX saturošu produktu lietošana var būt potenciāli bīstama pacientiem ar fibrinolīzes pazīmēm un pacientiem ar diseminētās intravazālās koagulācijas (DIK) sindromu. Sakarā ar trombotisku komplikāciju risku, jāuzsāk trombozes agrīno simptomu un patēriņa koagulopātijas klīniskā kontrole ar attiecīgu bioloģisku testēšanu, ordinējot šo produktu pacientiem ar aknu slimībām, pacientiem pēc operācijām, jaundzimušiem zīdaiņiem vai pacientiem, kuriem ir trombozes vai DIK risks. Visās šajās situācijās jāizsver ieguvums, ko dotu ārstēšana ar BeneFIX, pret šo komplikāciju risku.

Tas, cik droša un efektīva ir BeneFIX ievadīšana ilgstošas infūzijas veidā, nav pierādīta (skatīt arī 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Ir saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par trombozes gadījumiem, ieskaitot dzīvību apdraudošu augšējās dobās vēnas (ADV) sindromu kritiski slimiem jaundzimušajiem, kuri saņēma BeneFIX ilgstošas infūzijas veidā caur centrālo venozo katetru (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

### Kardiovaskulāri traucējumi

Pacientiem ar esošiem kardiovaskulārā riska faktoriem FIX aizstājterapija var palielināt kardiovaskulāro risku.

### Nefrotiskais sindroms

Ir ziņojumi arī par nefrotiskā sindroma rašanos pēc mēģinājumiem panākt imūnās tolerances indukciju B hemofilijas pacientiem ar faktora IX inhibitoriem un iepriekšējām alerģiskām reakcijām. Nav pierādīts BeneFIX drošums un efektivitāte imūnās tolerances indukcijā.

### Īpašas populācijas

Klīniskie pētījumi nav devuši pietiekami daudz datu par iepriekš neārstētu pacientu (INP) ārstēšanu ar BeneFIX.

### Nātrija saturs

Pēc sagatavošanas BeneFIX satur 0,2 mmol nātrija (4,6 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Atkarībā no pacienta ķermeņa masas un BeneFIX devas pacienti varētu saņemt vairākus flakonus. Tas ir jāņem vērā, ja pacients ievēro diētu ar zemu sāls saturu.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav ziņots par cilvēka koagulācijas faktora IX (rDNS) produktu mijiedarbību ar citām zālēm.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Ar faktoru IX nav veikti reproduktivitātes pētījumi dzīvniekiem. Tā kā B hemofīlija sievietēm sastopama reti, nav pieredzes par faktora IX lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā. Tāpēc faktoru IX grūtniecības un barošanas ar krūti laikā ieteicams lietot tikai tad, ja tam ir absolūta nepieciešamība.

BeneFIX ietekme uz fertilitāti nav pierādīta.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

BeneFIX neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Ir novērotas paaugstinātas jutības vai alerģiskas reakcijas (tai skaitā, angioedēma, dedzināšana un dzeloša sajūta infūzijas vietā, drebuļi, piesarkums, vispārēja nātrene, galvassāpes, izsitumi, hipotensija, letarģija, slikta dūša, nemiers, tahikardija, spiediena sajūta krūtīs, dzīkstēšana ausīs, vemšana, svelpjoša elpa), un dažos gadījumos tās var progresēt līdz smagai anafilaksei (ieskaitot šoku). Dažos gadījumos šīs reakcijas progresējušas līdz smagai anafilaksei. Alerģisko reakciju rašanās laiks ir cieši saistīts ar faktora IX inhibitora veidošanās laiku (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Ir ziņojumi arī par nefrotiskā sindroma rašanos pēc mēģinājumiem panākt imūnās tolerances indukciju B hemofīlijas pacientiem ar faktora IX inhibitoriem un iepriekšējām alerģiskām reakcijām.

Ļoti reti ir novērota antivielu veidošanās pret kāmjā olbaltumvielām, kas saistīta ar pastiprinātas jutības reakcijām.

B hemofīlijas pacientiem pret faktoru IX var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori rodas, šis stāvoklis izpaužas kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofīlijas centru.

Pēc faktora IX produktu ievades pastāv trombembolisku gadījumu risks; skatīt 4.4. apakšpunktu.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabula (skatīt tālāk tekstā) ir sagatavota atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (orgānu sistēmu klasifikācijai un ieteicamiem terminiem). Biežums ir novērtēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Tabulā ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, ārstējot pacientus klīnisko pētījumu ietvaros, un kuras konstatētas pēcreģistrācijas lietošanas laikā. Biežums ir aprēķināts, balstoties uz jebkura cēloņa radītām ar ārstēšanu saistītām nevēlamām blakusparādībām, kas apkopotas klīniskajos pētījumos, kuros tika iesaistīti 224 pacienti.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti bieži ≥ 1/10</b>	<b>Bieži ≥ 1/100 līdz &lt; 1/10</b>	<b>Retāk ≥ 1/1 000 līdz &lt; 1/100</b>	<b>Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)</b>
Infekcijas un infestācijas			Celulīts infūzijas vietā <sup>a</sup>	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Faktora IX inhibitoru veidošanās <sup>b</sup>	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība <sup>c</sup>		Anafilaktiska reakcija*
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes <sup>d</sup>	Reiboņi; disgeizija	Miegainība; tremors	
Acu bojājumi			Redzes traucējumi <sup>e</sup>	
Sirds funkcijas traucējumi			Tahikardija <sup>f</sup>	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Flebīts; apsārtums <sup>g</sup>	Hipotensija <sup>h</sup>	Augšējās dobās vēnas sindroms <sup>i,*</sup> ; dziļo vēnu tromboze*; tromboze*; tromboflebīts*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus <sup>j</sup>			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Vemšana; slikta dūša		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi <sup>k</sup> ; nātrene		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nieru infarkts <sup>l</sup>	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis	Diskomforts krūtīs <sup>o</sup> ; reakcija infūzijas vietā <sup>n</sup> ; sāpes infūzijas vietā <sup>m</sup>		Nepietiekama terapeitiskā reakcija*
Izmeklējumi				Faktora IX nepietiekama atjaunošanās <sup>p,*</sup>

\* nevēlamā blakusparādība konstatēta pēc reģistrācijas

<sup>a</sup> ieskaitot celulītu

<sup>b</sup> pārejoša inhibitoru veidošanās zemā koncentrācijā

<sup>c</sup> ieskaitot paaugstinātu jutību pret zālēm, angioneirotisko tūsku, bronhu spazmas, svelpjošu elpu, aizdusu un balsenes spazmas

<sup>d</sup> ieskaitot migrēnu un sinusīta izraisītas galvassāpes

<sup>e</sup> ieskaitot ņirbošo skotomu un redzes miglošanos

<sup>f</sup> ieskaitot paātrinātu sirdsdarbību, sinusa tahikardiju

<sup>g</sup> ieskaitot karstuma viļņus, karstuma sajūtu, siltu ādu

<sup>h</sup> ieskaitot pazeminātu asinsspiedienu

<sup>i</sup> augšējās dobās vēnas sindroms kritiski slimiem jaundzimušiem, kuri saņēma BeneFIX ilgstošas infūzijas veidā caur centrālo venozo katetru

<sup>j</sup> ieskaitot produktīvu klepu



<sup>k</sup> ieskaitot makulārus izsitumus, papulārus izsitumus un makulopapulārus izsitumus  
<sup>l</sup> pacientam ar antivielu pozitīvu vīrusa hepatītu C 12 dienas pēc BeneFIX devas, kas tika nozīmēta asiņošanas dēļ  
<sup>m</sup> ieskaitot sāpes injekcijas vietā, diskomfortu infūzijas vietā  
<sup>n</sup> ieskaitot niezi infūzijas vietā, eritēmu infūzijas vietā  
<sup>o</sup> ieskaitot sāpes krūtīs un spiediena sajūtu krūtīs  
<sup>p</sup> Burtisks termins. Netika atrasts atbilstošs MedDRA 17.1 ieteicamais termins.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Paaugstināta jutība/alergiskas reakcijas

Ja pacientam attīstās paaugstinātas jutības reakcija, kura varētu būt saistīta ar BeneFIX ievadīšanu, skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu.

##### Inhibitoru veidošanās

Klīniski nozīmīgs vājas atbildes inhibitors konstatēts 1 no 65 ar BeneFIX ārstētiem pacientiem (ieskaitot 9 pacientus, kas piedalījās tikai ķirurģiskajā pētījumā), kurš agrāk bija saņēmis plazmas produktus. Šis pacients varēja turpināt ārstēšanos ar BeneFIX bez turpmāka inhibitoru līmeņa pieauguma vai anafilakses (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Pediatriskā populācija

Bērniem biežāk nekā pieaugušajiem ir iespējamās alergiskas reakcijas.

Nav pietiekamu datu, lai spriestu par inhibitoru biežumu INP (iepriekš neārstētiem pacientiem) (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Nav ziņots par pārdozēšanas simptomiem, lietojot rekombinantā koagulācijas faktora IX produktus.

## **5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, asins koagulācijas faktors IX; ATĶ kods: B02BD04

##### Darbības mehānisms

BeneFIX satur rekombinantu koagulācijas faktoru IX (alfa nonakogs). Rekombinantais koagulācijas faktors IX ir no vienas virknes sastāvošs glikoproteīns ar aptuveno molekulmasu 55 000 daltonu, kurš ietilpst no K vitamīna atkarīgo koagulācijas faktoru serīna proteāžu grupā. Rekombinantais koagulācijas faktors IX ir ar rekombinētas DNS palīdzību iegūtu olbaltumvielu preparāts, kas strukturālo un funkcionālo īpašību ziņā ir pielīdzināms endogēnajam faktoram IX. Faktoru IX aktivē VII faktora/audu faktora komplekss ārējā koagulācijas ceļā, kā arī XIa faktors iekšējā koagulācijas ceļā. Aktivētais faktors IX kombinācijā ar aktivēto faktoru VIII aktivē faktoru X. Rezultātā protrombīns pārveidojas par trombīnu. Savukārt trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu, un var veidoties asins receklis. B hemofilijas pacientiem faktora IX nav vai tā aktivitāte ir stipri samazināta, tādēļ var būt nepieciešama aizstājterapija.

### Farmakodinamiskā iedarbība

B hemofilija ir ar dzimumu saistīts, iedzimts koagulācijas traucējums, ko izraisa pazemināts faktora IX līmenis, radot plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos vai nu spontāni, vai traumu un operāciju rezultātā. Aizstājterapija paaugstina faktora IX līmeni plazmā, tādējādi uz laiku labojot šī faktora deficītu un novēršot asiņošanas tendenci.

### Pediātriskā populācija

Efektivitātes analīzei pētījumā 3090A1-301-WW izmantoti dati par 22 novērtējamiem pediātriskiem subjektiem, kas ārstējās profilaktiskā režīmā, tostarp 4 subjektiem, kuriem lietošana pēc nepieciešamības bija nesen nomainīta pret profilaktisku ārstēšanu. Diviem pacientiem tika veiktas ķirurģiskas procedūras (apgraizīšana un *Port-a-Cath* katetra ievietošana). Drošuma analīze pēc 25 novērtējamu pacientu datiem parādīja gaidīto drošuma profilu. Vienīgais dokumentētais, ar BeneFIX saistītais, smagais nelabvēlīgais notikums novērots pētījumā iekļautajam vienīgajam INP, kuram radās hipersensitivitāte un attīstījās inhibitori.

Divos atklātos pētījumos tika konstatēts, ka BeneFIX var droši ievadīt devā 100 SV/kg reizi nedēļā. Tomēr zāļu eliminācijas pusperiods (skatīt 5.2. apakšpunktu) un ierobežotie farmakokinētisko pētījumu dati par devu režīmu reizi nedēļā neļauj ieteikt kopumā šo shēmu ilgtermiņa profilaksei smagas B hemofilijas pacientiem.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Randomizētā, krusteniskā farmakokinētikas pētījumā tika pierādīts, ka BeneFIX, izšķīdināts 0,234 % nātrija hlorīda šķīdinātajā, ir farmakokinētiski ekvivalents iepriekš reģistrētajam BeneFIX (kas izšķīdināts sterilā ūdenī), lietojot to devā 75 SV/kg 24 iepriekš ārstētiem pacientiem ( $\geq 12$  gadu veciem). Turklāt 23 no šiem pašiem pacientiem sešus mēnešus pēc atkārtotas BeneFIX ievadīšanas tika pārbaudīti farmakokinētiskie parametri un konstatēts, ka tie nav mainījušies, salīdzinot ar tiem, kas tika iegūti sākotnējā izvērtējumā. Farmakokinētisko parametru kopsavilkums ir sniegts 1. tabulā.

<b>1. tabula. Farmakokinētisko parametru izvērtējums BeneFIX (75 SV/kg) sākumstāvoklī un 6. mēnesī iepriekš ārstētiem B hemofilijas pacientiem</b>		
Parametrs	Sākumstāvoklī n = 24 Vidēji $\pm$ SN	6. mēnesī n = 23 Vidēji $\pm$ SN
$C_{max}$ (SV/dl)	54,5 $\pm$ 15,0	57,3 $\pm$ 13,2
$AUC_{\infty}$ (SV·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
Atjaunošanās līmenis (SV/dl pret SV/kg)	0,73 $\pm$ 0,20	0,76 $\pm$ 0,18

Saīsinājumi:  $AUC_{\infty}$  = laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes no nulles laika līdz bezgalībai;  $C_{max}$  = maksimālā koncentrācija;  $t_{1/2}$  = plazmas eliminācijas pusperiods; CL = klīrenss; SN = standartnovirze.

Izmantojot 73 pacientu datus vecumā no 7 mēnešiem līdz 60 gadiem, izveidots populācijas farmakokinētiskais modelis. Pēc galīgā 2 nodalījumu modeļa iegūtie parametri norādīti 2.tabulā. Maziem bērniem bija augstāks klīrenss, lielāks izplatības tilpums, īsāks eliminācijas pusperiods un mazāks atjaunošanas līmeņa pieaugums nekā pusaudžiem un pieaugušajiem. Terminālā fāze nav viennozīmīgi atspoguļota, jo par pediātriskiem subjektiem, jaunākiem par 6 gadiem, nebija datu par laikposmu, ilgāku par 24 stundām.

<b>2.tabula. Populācijas farmakokinētikas analizē iegūto farmakokinētisko parametru vidējie lielumi ± SN pēc individuāliem Beiesa (Bayes) vērtējumiem</b>					
Vecuma grupa (gadi)	Zīdaiņi <2	Jaunāki bērni 2 līdz < 6	Bērni 6 līdz < 12	Pusaudži 12 līdz < 18	Pieaugušie 18 līdz 60
Subjektu skaits	7	16	1	19	30
Klīrenss (ml/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
Izplatības tilpums (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Eliminācijas pusperiods (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Atjaunošanās līmenis (SV/dl pret SV/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par genotoksiskumu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par kancerogenitāti, fertilitātes un augļa attīstības traucējumiem.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris  
Saharoze  
Glicīns  
L-histidīns  
Polisorbāts 80

Šķīdinātājs  
Nātrija hlorīda šķīdums

### 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Infūzijai jāizmanto tikai pievienotais komplekts. Ārstēšana var neizdoties gadījumā, ja cilvēka koagulācijas faktors IX adsorbējas uz citu infūzijas aprīkojumu iekšējām virsmām.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pagatavotais šķīdums nesatur konservantus un ir jāizlieto nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc pagatavošanas. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 3 stundas laikā temperatūrā līdz 25°C.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

BeneFIX 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 1500 SV, 2000 SV, 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

BeneFIX 250 SV, 500 SV, 1000 SV, 1500 SV, 2000 SV, 3000 SV pulveris 10 ml flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutila) un noplēšamu drošības aizvākojumu (alumīnija), un 5 ml dzidra, bezkrāsaina šķīdinātāja pilnšļircē (I klases stikls) ar plunžera aizbāzni (brombutila), nolaužamu uzgali (brombutila) un sterilu flakona adaptera samaisīšanas ierīci, sterils infūzijas komplekts, divi spirta tamponi, plāksteris un marles tampons.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

BeneFIX ievada intravenozas infūzijas veidā pēc tam, kad liofilizētais pulveris injekcijām pagatavots ar pievienoto šķīdinātāju (0,234 % w/v nātrija hlorīda šķīdumu) pilnšļircē (norādījumus par pagatavošanu skatīt arī lietošanas instrukcijas 3. punktā).

Pagatavots BeneFIX satur polisorbātu-80, par kuru ir zināms, ka tas paātrina di-(2-etilheksil)ftalāta (DEHF) ekstrakciju no polivinilhlorīda (PVH). Tas ir jāņem vērā, sagatavojot un ievadot BeneFIX. Svarīgi sekot norādījumiem 4.2. apakšpunktā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Tā kā BeneFIX izmantošana ilgstošā infūzijā nav pētīta, BeneFIX nedrīkst jaukt (lietot maisījumā) ar infūzijas šķīdumiem vai arī dot pilienu infūzijas sistēmas veidā.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997.gada 27. augusts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012.gada 20. jūlijs

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS,  
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN  
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BeneFIX 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

BeneFIX 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

BeneFIX 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

BeneFIX 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

BeneFIX 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

BeneFIX 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

nonacog alfa (rekombinantais koagulācijas faktors IX)

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 250 SV alfa nonakoga (apmēram 50 SV/ml pēc atšķaidīšanas).

1 flakons: 500 SV alfa nonakoga (apmēram 100 SV/ml pēc atšķaidīšanas).

1 flakons: 1000 SV alfa nonakoga (apmēram 200 SV/ml pēc atšķaidīšanas).

1 flakons: 1500 SV alfa nonakoga (apmēram 300 SV/ml pēc atšķaidīšanas).

1 flakons: 2000 SV alfa nonakoga (apmēram 400 SV/ml pēc atšķaidīšanas).

1 flakons: 3000 SV alfa nonakoga (apmēram 600 SV/ml pēc atšķaidīšanas).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Saharoze, glicīns, L-histidīns, nātrija hlorīds, polisorbāts 80.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 250 SV alfa nonakoga

1 flakons ar 500 SV alfa nonakoga

1 flakons ar 1000 SV alfa nonakoga

1 flakons ar 1500 SV alfa nonakoga

1 flakons ar 2000 SV alfa nonakoga

1 flakons ar 3000 SV alfa nonakoga

1 pilnšļirce ar 5 ml šķīdinātāja

1 sterila flakona adaptera samaisīšanas ierīce

1 sterils infūzijas komplekts

2 spirta tamponi  
1 plāksteris  
1 marles tampons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai, tikai vienreizējai ievadīšanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Šķīduma pagatavošanai izmantojiet tikai šķīdinātāju pilnšļircē, kas ir iepakojumā.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:  
Izlietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc pagatavošanas.

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

#### **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

#### **12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

BeneFIX 250 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

BeneFIX 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

BeneFIX 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

BeneFIX 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

BeneFIX 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

BeneFIX 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

nonacog alfa (rekombinantais koagulācijas faktors IX)

Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Tikai vienreizējai ievadīšanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

Skat. marķējumu priekšpusē (sērija, derīguma termiņš)

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

250 SV

500 SV

1000 SV

1500 SV

2000 SV

3000 SV

## 6. CITA

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Nesasaldēt.

Šķīduma pagatavošanai izmantojiet tikai pilnšļirci, kas ir iepakojumā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĶĪDINĀTĀJA ŠĻIRCES MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Šķīdums BeneFIX pagatavošanai

Intravenozai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Izlietojiet visu saturu pilnībā.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

Pfizer Europe MA EEIG

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

Satur 5 ml 0,234 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**BeneFIX 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**BeneFIX 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**BeneFIX 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**BeneFIX 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**BeneFIX 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**BeneFIX 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
nonacog alfa (rekombinantais koagulācijas faktors IX)

**Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir BeneFIX un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms BeneFIX lietošanas
3. Kā lietot BeneFIX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt BeneFIX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir BeneFIX un kādam nolūkam to lieto

BeneFIX ir injicējams asinsreces (koagulācijas) faktora IX produkts, kas ražots ar rekombinanto DNS tehnoloģiju. BeneFIX aktīvā viela ir alfa nonakogs. Cilvēkiem, kas piedzimuši ar B hemofiliju (Krismasa (*Christmas*) slimību), ir nepietiekošs faktora IX daudzums, kurš kontrolē asiņošanu. BeneFIX iedarbojas, aizstājot B hemofilijas pacientiem faktoru IX un veicinot asins recēšanu.

BeneFIX lieto asiņošanas ārstēšanai un novēršanai (profilaksei) B hemofilijas pacientiem (iedzimts faktora IX deficīts) visām vecuma grupām.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms BeneFIX lietošanas

##### Nelietojiet BeneFIX šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret alfa nonakogu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret kāmjā olbaltumvielām.

##### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Pirms BeneFIX lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Ja asiņošana neapstājas tā, kā prognozēts, nekavējoties dodieties pie sava ārsta.
- Iespējamās alerģiskas reakcijas. Zāles var saturēt nelielu daudzumu kāmjā olbaltumvielu (skatīt sadaļu „Nelietojiet BeneFIX šādos gadījumos”). Potenciāli dzīvībai bīstamas anafilaktiskas reakcijas (smagas alerģiskas reakcijas) ir bijušas saistībā ar faktora IX produktiem, ieskaitot BeneFIX. Pie agrīnām alerģisko reakciju pazīmēm pieder apgrūtināta elpošana, elpas trūkums,



tūska, nātrene, nieze, vispārēja nātrene, spiediena sajūta krūtīs, svelpjoša elpa, zems asinsspiediens, neskaidra redze un anafilakse (smaga alerģiska reakcija, kuras dēļ var būt apgrūtināta rīšana un/vai elpošana, piesarkusi vai pietūkusi seja un/vai rokas).

- Ja rodas alerģiskas vai anafilaktiska tipa reakcijas, **nekavējoties jāpārtrauc BeneFIX ievadīšana un jāizsauc ārsts vai neatliekamā medicīniskā palīdzība**. Smagu alerģisku reakciju gadījumā ir jāapsver citas, alternatīvas terapijas iespējas.
- Pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar faktoru IX saturošiem produktiem, aktivitāti neitralizējošās antivielas (inhibitori) ir sastopamas reti. Tomēr Jums ārstēšanās laikā ar BeneFIX, tāpat kā ar visiem faktoru IX saturošiem produktiem, ir rūpīgi jākontrolē faktora IX inhibitoru veidošanās.
- Pētījumos ir novērota sakarība starp faktora IX inhibitora rašanos un alerģiskām reakcijām. Tāpēc, ja Jums rodas kādas no iepriekš minētajām alerģiskajām reakcijām, Jums vajadzētu noteikt inhibitora esamību. Jāņem vērā, ka pacientiem ar faktora IX inhibitoru, var būt paaugstināts anafilakses risks turpmākas ārstēšanas ar BeneFIX laikā.
- Faktora IX veidošanos organismā kontrolē faktora IX gēns. Pacienti, kuriem ir specifiskas mutācijas faktora IX gēnā, kā piemēram lielākā daļa delēciju, ir lielāka varbūtība, ka attīstīsies faktora IX inhibitors un/vai alerģiskas reakcijas. Tāpēc, ja ir zināms, ka Jums ir šāda mutācija faktora IX gēnā, Jūsu ārsts varētu Jūs rūpīgi uzraudzīt, vai jums neizpaužas alerģisku reakciju pazīmes, it īpaši, pirmo reizi uzsākot ārstēšanos ar BeneFIX.
- Tā kā pastāv alerģisku reakciju risks pret faktoru IX, pirmajai BeneFIX ievadīšanai jānotiek medicīniskā uzraudzībā, lai būtu iespējams sniegt attiecīgo palīdzību alerģisku reakciju gadījumā.
- Pat tad, ja faktora IX inhibitora Jums nav, iespējams, ka būs nepieciešamas lielākas BeneFIX devas nekā citiem no plazmas iegūtajiem faktora IX produktiem, ko iepriekš esat lietojis. Tāpēc rūpīgi jāseko faktora IX aktivitātei plazmā (tā nosaka spēju Jūsu asinīm veidot recekli), lai varētu atbilstoši koriģēt devas. Ja ar ieteikto devu asiņošanu kontrolēt neizdodas, sazinieties ar savu ārstu.
- Ja Jums ir aknu vai sirds slimība, vai nesen izdarīta operācija, tad pastāv paaugstināts asinsreces (koagulācijas) komplikāciju risks.
- Ir ziņots par nieru bojājumiem (nefrotisko sindromu), kas radušies pēc augstām no plazmas iegūtā faktora IX devām B hemofilijas pacientiem ar faktora IX inhibitoriem un iepriekš bijušām alerģiskām reakcijām.
- Nav iegūti pietiekamu datu par pacientu ārstēšanu, kas nav iepriekš ārstēti ar BeneFIX (pacienti, kas nekad iepriekš nav saņēmuši faktora IX infūzijas).
- Ieteicams ik reizi, kad lietojat BeneFIX, reģistrēt zāļu nosaukumu un sērijas numuru. Lai dokumentētu sērijas numuru Jūsu dienasgrāmatā vai ziņotu par blakusparādībām, Jūs varat izmantot kādu no noņemamajām marķējuma uzlīmēm, kas ir uz flakona.

### **Citas zāles un BeneFIX**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nav zināms, vai BeneFIX

var nelabvēlīgi ietekmēt nedzimušu bērnu, ja to ievada grūtniecēm. Iespējams, ka ārsts Jums ieteiks pārtraukt ārstēšanos ar BeneFIX, ja Jūs barojat ar krūti vai Jums ir iestājusies grūtniecība.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

BeneFIX neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **BeneFIX satur nātriju**

Pēc sagatavošanas BeneFIX satur 0,2 mmol nātrija (4,6 mg) katrā flakonā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un BeneFIX devas Jūs varētu saņemt vairākus flakonus. Tas ir jāņem vērā, ja Jūs ievērojat diētu ar zemu sāls saturu.

## **3. Kā lietot BeneFIX**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts izlems, kāda BeneFIX deva Jums jāsaņem. Šī deva un tās darbības ilgums ir atkarīgs no Jūsu individuālajām vajadzībām pēc faktora IX aizstājterapijas un no tā, cik ātri Jūsu organisms izlieto faktoru IX, kas tiks regulāri kontrolēts. Jūs varat pamanīt, ka devas atšķiras, ja no plazmas atvasināto faktora IX produktu nomaināt pret BeneFIX.

Jūsu ārsts var izlemēt, ka ārstēšanas laikā ir jāmaina BeneFIX deva.

### **Pagatavošana un ievadīšana**

Tālāk aprakstītās procedūras tiek sniegtas kā norādījumi par BeneFIX pagatavošanu un ievadīšanu. Pacientiem jāievēro ārstu noteiktās īpašās procedūras, punktējot vēnu.

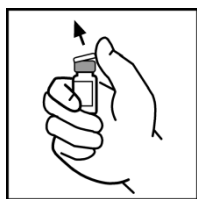
BeneFIX ievada intravenozas (i.v.) infūzijas veidā pēc tam, kad pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir izšķīdināts pilnšļircē esošajā šķīdinātājā (nātrija hlorīda (sāls) šķīdums).

Pirms veikt tālāk aprakstītās procedūras, vienmēr nomazgājiet rokas. Šķīduma pagatavošanas laikā jāievēro aseptiski paņēmieni (proti, jāstrādā tīri un bez mikrobiem).

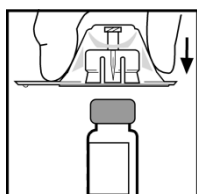
### **Pagatavošana:**

Pēc pagatavošanas ar sterilu injekciju šķīdinātāju BeneFIX tiks ievadīts intravenozas infūzijas veidā (IV).

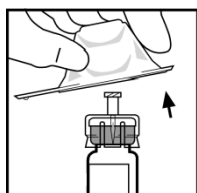
1. Ļaujiet liofilizētajam (sasaldētajam un izžāvētajam) BeneFIX flakonam un pilnšļircei ar šķīdinātāju sasniegt istabas temperatūru.
2. Atveriet BeneFIX flakona atvāzamo plastmasas vāciņu, lai atklātos gumijas aizbāžņa vidusdaļa.



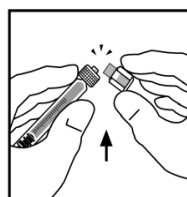
3. Flakona galu notīriet ar pievienoto spirta tamponu vai izmantojiet kādu citu antiseptisku šķidrumu; ļaujiet tam nožūt. Pēc notīrīšanas nepieskarieties gumijas aizbāžnim un ar to nekam nepieskarieties.
4. Atplēsiet vāciņu caurspīdīgā plastmasas flakona adaptera iepakojumam. Adapteri no iepakojuma neizņemiet.
5. Nolieciet flakonu uz līdzenas virsmas. Neizņemot adapteri no iepakojuma, flakona adapteri uzlieciet flakonam. Stingri uzspiediet uz iepakojuma, līdz adapteris ar klikšķi iegulst vietā flakona galā tā, lai adaptera adata izdurtos caur flakona aizbāzni.



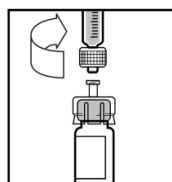
6. Noņemiet iepakojumu no adaptera un izmetiet to.



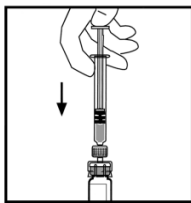
7. Virzuļa kātu piestipriniet šķīdinātāja šļircei, kātu ieliekot šļirces aizbāžņa atvērumā un stingri pastumjot un pagriežot.
8. Nolauziet aizsargājošo plastmasas uzgali no šķīdinātāja šļirces pie vāciņa caurumojuuma. To dara, liecot vāciņu augšup un lejup, kamēr caurumojuuma vieta pārlūzt. Neaizskariet vāciņa iekšpusi un šļirces galu. Vāciņu varbūt vajadzēs uzlikt atpakaļ (ja sajaukto BeneFIX neizlietosit tūlīt), tādēļ nolieciet to malā apgāztu.



9. Nolieciet flakonu uz līdzenas virsmas. Šķīdinātāja šļirci piestipriniet pie flakona adaptera: šļirces galu ievietojiet adaptera atvērumā, vienlaikus stingri spiežot un griežot šļirci pulksteņrādītāju kustības virzienā, kamēr savienojums nofiksējas.



10. Lēni nospiediet virzuļa kātu, lai visu šķīdinātāju ievadītu BeneFIX flakonā.



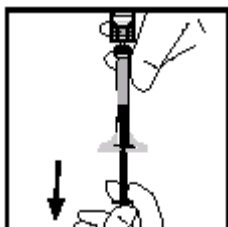
11. Šļirci atstājot pievienotu adapterim, uzmanīgi groziet flakonu, kamēr pulveris ir izšķīdis.



12. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārlicinās, vai pagatavotajā šķīdumā nav kādu sīku daļiņu. Šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam.

Piezīme: ja infūzijai izmantojat vairāk par vienu BeneFIX flakonu, katrs flakons jāpagatavo, ievērojot iepriekš minētos norādījumus. Šķīdinātāja šļirce jānoņem, flakona adapteri atstājot vietā; atšķaidīto saturu no katra flakona var izvilkt ar atsevišķu, lielu, *Luer-lock* tipa šļirci (*Luer-lock* ir ierīce šļirces piestiprināšanai pie flakona).

13. Pārlicinoties, ka šļirces virzuļa kāts ir pilnībā nospiests, apgāziet flakonu otrādi. Lēnām ievielciet visu šķīdumu šļircē.



14. Atdaliet šļirci no flakona adaptera, uzmanīgi pavelkot un pagriežot šļirci pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam. Izmetiet flakonu kopā ar adapteru.

Piezīme: ja šķīdumu nav paredzēts izlietot tūlīt, šļirces vāciņš rūpīgi jāuzliek atpakaļ. Nepieskarieties šļirces galam un vāciņa iekšpusei.

BeneFIX ir jāievada nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc pagatavošanas. Pagatavoto šķīdumu pirms ievadīšanas var uzglabāt istabas temperatūrā.

### Ievadīšana (intravenoza injekcija):

BeneFIX jāievada, izmantojot pievienoto šķīdinātāja pilnšļirci vai vienreizējas lietošanas, sterilu, *Luer-lock* tipa plastmasas šļirci. Turklāt šķīdums no flakona jāieviek, izmantojot flakona adapteri.

BeneFIX jāinjicē intravenozi vairākas minūtes. Ārsts var izmainīt ieteikto infūzijas ātrumu, lai pacients justos apmierināts.

Ir ziņojumi par eritrocītu salipšanu (aglutināciju) caurulītē/ šļircē, ievadot BeneFIX. Nav ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar šo novērojumu. Lai samazinātu aglutinācijas iespējamību, ir svarīgi

ierobežot caurulīšu sistēmā ieplūstošo asiņu daudzumu. Asinis nedrīkst iekļūt šļircē. Ja tiek novērota eritrocītu salipšana caurulītē/ šļircē, viss materiāls jāiznīcina (caurulīte, šļirce un BeneFIX šķīdums) un ievadīšana jāatsāk ar jaunu iepakojumu.

Tā kā BeneFIX izmantošana ilgstošā (pilienu) infūzijā nav pētīta, BeneFIX nedrīkst jaukt (lietot maisījumā) ar infūzijas šķīdumiem vai arī dot pilienu infūzijas sistēmas veidā.

Lūdzu, izmetiet neizmanto to šķīdumu, tukšos flakonus un lietotās adatas un šļirces speciālā konteinerā, lai citi ar tiem nesavainotos.

#### **Ja esat lietojis BeneFIX vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs injicējat vairāk BeneFIX, nekā Jums ieteicis ārsts, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

#### **Ja pārtraucat lietot BeneFIX**

Nepārtrauciet lietot BeneFIX bez ārsta konsultācijas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Paaugstināta jutība/alergiskas reakcijas**

Lietojot BeneFIX, iespējamās alergijas tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Šādas reakcijas var ietvert sejas vai rīkles uztūkumu, dedzināšanu un dzelošu sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, piesarkumu, niezi, galvassāpes, nātreni, zemu asinsspiedienu, letargiju, nelabumu, nemieru, ātru sirdsdarbību, spiediena sajūtu krūtīs, dzīņķstēšanu ausīs, vemšanu un sēkšanu. Dažos gadījumos šīs reakcijas ir attīstījušās līdz smagai anafilaksei. Alerģisko reakciju rašanās laika ziņā ir cieši saistītas ar faktora IX inhibitora veidošanos (skatīt arī “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas. Ja rodas alergiskas/anafilaktiskas reakcijas, **nekavējoties pārtrauciet BeneFIX ievadīšanu un sazinieties ar ārstu vai meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību**. Nepieciešamā ārstēšana ir atkarīga no blakusparādību veida un smaguma (skatīt arī “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

#### **Inhibitoru veidošanās**

B hemofilijas pacientiem var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori) pret faktoru IX. Ja šādi inhibitori rodas, tie var izpausties ar to, kā asiņošanas ārstēšanai nepieciešams palielināt BeneFIX devu, vai arī asiņošana pēc ārstēšanas turpinās. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru. Šie pacienti jāuzrauga attiecībā uz inhibitoru veidošanos (skat. arī „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ir ziņots par nieru bojājumiem B hemofilijas pacientiem ar faktora IX inhibitoriem un iepriekšējām alergiskām reakcijām pēc lielām no plazmas iegūta faktora IX devām, lai radītu imūno toleranci (skat. arī “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

#### **Trombozes gadījumi**

BeneFIX var palielināt trombozes (patoloģisku asins recekļu) risku Jūsu organismā, ja Jums ir riska faktori, kas veicina asins recekļu veidošanos, tajā skaitā pastāvīgs venozais katetrs. Ir saņemti ziņojumi par smagiem asins recekļu veidošanās gadījumiem, ieskaitot dzīvību apdraudošu asins recekļu veidošanos kritiski slimiem zīdaiņiem, kuri saņēma BeneFIX ilgstošas infūzijas veidā caur

centrālo venozo katetru. Ir ziņots arī par perifēra tromboflebīta un dziļo vēnu trombozes gadījumiem (asins recekļi ekstremitātēs); lielākajā daļā šo gadījumu BeneFIX tika ievadīts ilgstošas infūzijas veidā, kas nav apstiprināta ievadīšanas metode.

#### **Ļoti biežas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes
- Klepus
- Drudzis

#### **Biežas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Paaugstināta jutība / alerģiskas reakcijas
- Reiboņi, izmainīta garšas sajūta
- Flebīts (sāpes vēnās un vēnu apsārtums), piesarkums
- Vemšana, nelabums
- Izsitumi, nātrene
- Diskomforts krūtīs (ieskaitot sāpes krūtīs)
- Reakcija infūzijas vietā (ieskaitot niezi un apsārtumu infūzijas vietā), sāpes un diskomforts infūzijas vietā

#### **Retākas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Neitralizējošo antivielu (inhibitoru) veidošanās
- Celulīts infūzijas vietā (sāpes un ādas apsārtums)
- Miegainība, trīce
- Redzes traucējumi (ieskaitot neskaidru redzi, plankumu un gaismas parādīšanos)
- Ātra sirdsdarbība, zems asinsspiediens
- Nieru infarkts (pārtraukta asins apgāde nierēm)

#### **Blakusparādības ar nezināmu biežumu** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Anafilaktiska reakcija
- Trombozes gadījumi (patoloģiski asins recekļi)
- Terapeitiskās atbildes reakcijas trūkums (nav iespējams apturēt asiņošanu vai no tās pasargāties)

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt BeneFIX**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un flakona marķējuma pēc „Derīgs līdz”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

BeneFIX jāuzglabā temperatūrā līdz 30°C, un tas jāizlieto, kamēr nav beidzies uz marķējuma norādītais derīguma termiņš.

Nesasaldējiet, lai nebojātu pilnšļirci.

Pagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc pagatavošanas.

Nelietojiet šīs zāles, ja Jūs pamanāt, ka šķīdums nav dzidrs vai bezkrāsains.

Pagatavošanai un ievadīšanai izmantojiet tikai pievienoto pilnšļirci. Ievadīšanai var izmantot arī citas sterilas vienreizlietojamas šļirces.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko BeneFIX satur

- Aktīvā viela ir alfa nonakogs (rekombinantais koagulācijas faktors IX). Katrs BeneFIX flakons satur nomināli 250, 500, 1000, 1500, 2000 vai 3000 SV alfa nonakoga.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, glicīns, L-histidīns, polisorbāts 80. Šķīdināšanai pievienots šķīdinātājs (0,234 % nātrija hlorīda šķīdums).
- Pēc izšķīdināšanas pievienotajā šķīdinātājā (0,234 % nātrija hlorīda šķīduma) katrs flakons satur 50, 100, 200, 300, 400 vai 600 SV (skatīt 1. Tabulu) vienā mililitrā.

1. tabula. BeneFIX daudzums 1 ml sagatavotā šķīduma

BeneFIX daudzums flakonā	BeneFIX daudzums 1 ml sagatavotā šķīduma injekcijām
250 SV	50 SV
500 SV	100 SV
1000 SV	200 SV
1500 SV	300 SV
2000 SV	400 SV
3000 SV	600 SV

### BeneFIX ārējais izskats un iepakojums

BeneFIX tiek piegādāts kā pulveris injekciju pagatavošanai stikla flakonā un šķīdinātājs – pilnšļircē.

Iepakojumā ir:

- viens flakons BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 vai 3000 SV pulvera
- viena pilnšļirce šķīdinātāja, 5 ml sterila 0,234 % nātrija hlorīda infūziju šķīduma pagatavošanai ar vienu plunžera aizbāzni
- viena sterila flakona adaptera samaisīšanas ierīce
- viens sterils infūzijas komplekts
- divi spirta tamponi
- viens plāksteris
- viens marles tampons

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

## **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

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



**Ireland**

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

**Slovenská republika**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.