

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

BeneFIX 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
BeneFIX 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
BeneFIX 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
BeneFIX 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
BeneFIX 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning  
BeneFIX 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### BeneFIX 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250 IE nonacog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX). Etter oppløsning i medfølgende 5 ml (0,234 %) natriumklorid injeksjonsvæske inneholder hver ml av oppløsningen ca. 50 IE nonacog alfa.

### BeneFIX 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IE nonacog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX). Etter oppløsning i medfølgende 5 ml (0,234 %) natriumklorid injeksjonsvæske inneholder hver ml av oppløsningen ca. 100 IE nonacog alfa.

### BeneFIX 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX). Etter oppløsning i medfølgende 5 ml (0,234 %) natriumklorid injeksjonsvæske inneholder hver ml av oppløsningen ca. 200 IE nonacog alfa.

### BeneFIX 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1500 IE nonacog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX). Etter oppløsning i medfølgende 5 ml (0,234 %) natriumklorid injeksjonsvæske inneholder hver ml av oppløsningen ca. 300 IE nonacog alfa.

### BeneFIX 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 2000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX). Etter oppløsning i medfølgende 5 ml (0,234 %) natriumklorid injeksjonsvæske inneholder hver ml av oppløsningen ca. 400 IE nonacog alfa.

### BeneFIX 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 3000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX). Etter oppløsning i medfølgende 5 ml (0,234 %) natriumklorid injeksjonsvæske inneholder hver ml av oppløsningen ca. 600 IE nonacog alfa.

Styrken (IE) bestemmes ved å anvende den europeiske farmakopés 1-trinns koagulasjonstest. Den spesifikke aktiviteten av BeneFIX er ikke mindre enn 200 IE/mg protein.

BeneFIX inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor IX, (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa er et rensert protein som har 415 aminosyrer i en enkel kjede. Den har en primær aminosyresekvens som er sammenlignbar med den Ala<sup>148</sup> alleliske formen av plasmafremstilt faktor IX og noen post-translasjonelle modifiseringer av det rekombinante molekylet er ulike fra det plasmafremstilte molekylet. Rekombinant koagulasjonsfaktor IX er et glykoprotein som utskilles fra genetisk modifiserte pattedyrceller fra en kinesisk hamster-ovarie (CHO) cellelinje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvitt/nesten hvitt pulver og klar og fargeløs oppløsningsvæske

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili B (medfødt faktor IX-mangel).

BeneFIX kan brukes i alle aldersgrupper.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal skje under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av hemofili.

##### Monitorering under behandling

Under behandlingstiden anbefales målinger av faktor IX-nivået som veiledning for dosen som skal administreres, og for hyppigheten av gjentatte infusjoner. Enkelte pasienter kan respondere forskjellig på faktor IX og kan ha ulik halveringstid og gjenvinning. Dosering basert på kroppsvekt kan kreve justering hos pasienter med undervekt eller overvekt. Særlig ved store kirurgiske inngrep er nøye overvåking av substitusjonsterapien gjennom bruk av koagulasjonsanalyse (plasmafaktor IX-aktivitet) uunnværlig.

Ved bruk av ettrinns koagulasjonsanalyse basert på in vitro tromboplastintid (aPTT) til bestemmelse av faktor IX-aktivitet i blodprøver fra pasienter, kan faktor IX-aktivitetsresultater for plasma bli signifikant påvirket av typen av aPTT-reagens og referansestandard som brukes i analysen. Dette er særlig viktig ved bytte av laboratorium og/eller reagenser som brukes i analysen.

##### Dosering

Dose og varighet av substitusjonsbehandlingen er avhengig av alvorlighetsgraden av faktor IX-mangelen, av lokaliseringen og utbredelsen av blødningen samt av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter av faktor IX som administreres, er uttrykt i internasjonale enheter (IE), som er relatert til den nåværende WHO standarden for faktor IX produkter. Faktor IX aktivitet i plasma er uttrykt enten som en prosent (relativt til normalt humant plasma) eller i internasjonale enheter (relativt til en internasjonal standard for faktor IX i plasma).

Én internasjonal enhet (IE) av faktor IX-aktivitet tilsvarer mengden faktor IX i én ml av normalt humant plasma.

##### Behandling ved behov

Beregning av den nødvendige dosen BeneFIX kan baseres på erfaring av at én enhet av faktor IX aktivitet per kg kroppsvekt forventes å øke det sirkulerende nivået av faktor IX gjennomsnittlig med 0,8 IE/dl (intervall fra 0,4 til 1,4 IE/dl) hos pasienter  $\geq 12$  år (ytterligere informasjon se pkt. 5.2).

Den nødvendige dosen beregnes ved å bruke følgende formel:

Antall nødvendige faktor IX IE	=	Kroppsvekt (i kg)	X	ønsket faktor IX-økning (%) eller (IE/dl)	X	resiproke verdi av oppnådd bedring
--------------------------------------	---	-------------------	---	----------------------------------------------	---	---------------------------------------

Eksempler: For en bedring på 0,8 IE/dl er formelen følgende:

Antall nødvendige faktor IX IE	=	Kroppsvekt (i kg)	X	ønsket faktor IX-økning (%) eller (IE/dl)	X	1,3 IE/kg
--------------------------------------	---	-------------------	---	----------------------------------------------	---	-----------

Mengden som skal administreres og hyppigheten av administrering skal alltid innrettes mot klinisk effektivitet i det enkelte tilfellet.

Ved følgende blødningsepisoder skal faktor IX aktiviteten ikke falle under de gitte plasma aktivitetsnivåene (i % av normal eller i IE/dl) i den korresponderende perioden. Følgende tabell kan anvendes som veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi:

<b>Blødningsgrad / Type kirurgisk prosedyre</b>	<b>Nødvendig faktor IX-nivå (%) eller (IE/dl)</b>	<b>Doseringsfrekvenser (Timer) / Behandlingens varighet (Dager)</b>
<b>Blødning</b>		
Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning	20 - 40	Gjentas hver 24. time. Minst 1 dag inntil blødningsepisoden, som er indikert av smerte, er opphørt eller heling er oppnådd.
Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom	30 - 60	Gjenta infusjon hver 24. time i 3 - 4 dager eller mer inntil smerte og akutt funksjonshemming er opphørt.
Livstruende blødninger	60 - 100	Gjenta infusjon hver 8. til 24. time inntil trusselen er opphørt.
<b>Kirurgi</b>		
Mindre: Inkluderer tanntrekninger	30 - 60	Hver 24. time, minst 1 dag inntil heling er oppnådd.
Større	80 - 100 (pre- og postoperativt)	Gjenta infusjon hver 8. - 24. time inntil adekvat sårheling, deretter behandling i minst 7 dager til for å oppretholde en faktor IX aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl)

#### Profylakse

BeneFIX kan administreres ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili B. I en klinisk studie for rutinemessig sekundær profylakse, var den gjennomsnittlige dosen for tidligere behandlede pasienter (PTP) 40 IE/kg (mellom 13 til 78 IE/kg) ved intervaller på 3 til 4 dager.

I noen tilfeller, særlig hos yngre pasienter, kan det være nødvendig med kortere doseringsintervaller eller høyere doser.

#### Pediatrik populasjon

Det er begrenset dokumentasjon på behandling ved behov og kirurgi hos pediatrike pasienter under 6 år som behandles med BeneFIX.

Gjennomsnittelig dose ( $\pm$  standardavvik) for profylakse var 63,7 ( $\pm$ 19,1) IE/kg ved intervaller på 3 til 7 dager. Hos yngre pasienter kan det være nødvendig med kortere doseringsintervaller eller høyere doser. Forbruket av FIX ved rutine-profylakse i 22 evaluerbare pasienter var 4607 ( $\pm$  1849) IE/kg per år og 378 ( $\pm$  152) IE/kg per måned.

Nøye monitorering av faktor IX plasma aktivitet skal derfor gjøres som klinisk indikert, samt kalkulering av farmakokinetiske parametre som bedring og halveringstid for å tilpasse riktige doser.

### Eldre

Kliniske studier av BeneFIX omfattet ikke et tilstrekkelig antall personer  $\geq 65$  år til å kunne fastslå om de reagerer annerledes enn yngre personer. I likhet med alle andre pasienter som får BeneFIX, skal valg av dose til en eldre pasient tilpasses individuelt.

### Administrasjonsmåte

BeneFIX administreres som intravenøs infusjon etter oppløsning av det frysetørkede pulveret til injeksjonsvæske, oppløsning i steril 0,234 % natriumkloridoppløsning (se pkt. 6.6).

BeneFIX bør administreres med en lav infusjonshastighet. I de fleste tilfellene har en infusjonshastighet opp mot 4 ml per minutt blitt brukt. Administrasjonshastigheten bør bestemmes ut fra pasientens velværegrad.

Dersom det forekommer overfølsomhetsreaksjoner som antas å være relatert til administrasjonen av BeneFIX, skal infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen avbrytes (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Agglutinasjon av røde blodlegemer i slangen/sprøyten

Det har vært rapporter om agglutinasjon av røde blodlegemer i slangen/sprøyten ved administrering av BeneFIX. Det har ikke vært rapportert om alvorlige hendelser i forbindelse med slike observasjoner. For å minimalisere risikoen for agglutinasjon er det viktig å begrense mengden blod som kommer inn i slangen. Blod bør ikke komme inn i sprøyten. Dersom agglutinasjon av røde blodlegemer blir observert i slangen/sprøyten, skal alt berørt materiale kasseres (slange, sprøyte og BeneFIX-oppløsning), og administrasjonen skal fortsette med en ny pakning.

### Kontinuerlig infusjon

Administrasjon ved kontinuerlig infusjon er ikke godkjent og anbefales ikke (se også pkt. 4.4, og 6.6).

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent allergisk reaksjon overfor hamsterproteiner.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Overfølsomhet

Allergilignende overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme med BeneFIX. Produktet inneholder spor av hamsterproteiner. Potensielt livstruende anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner har forekommet med faktor IX produkter, inkludert BeneFIX. Dersom det oppstår symptomer på overfølsomhet skal pasienter rådes til å avslutte bruken av legemidlet umiddelbart og kontakte lege. Pasientene bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner slik som pustevanskeligheter, kortpustethet, hevelse, elveblest, generalisert urtikaria, kløe, tetthet i brystet, bronkospasme, laryngospasme, hvesende pust, hypotensjon, tåkesyn og anafylaksi.

I noen tilfeller har disse reaksjonene blitt forverret til alvorlig anafylaksi. I tilfelle sjokk, skal gjeldende anvisninger for behandling av sjokk følges. I tilfelle alvorlige allergiske reaksjoner, skal alternative hemostatisk målinger vurderes.

### Inhibitorer

Inhibitorer er uvanlig hos tidligere behandlede pasienter som får produkter inneholdende faktor IX. Siden én pasient tidligere behandlet med BeneFIX utviklet klinisk relevant lave responderende inhibitorer i kliniske studier, og erfaring med antigenisitet med rekombinant faktor IX ennå er

begrenset, bør pasienter som behandles med BeneFIX monitoreres nøye med hensyn til utviklingen av faktor IX inhibitorer. Dette bør gjøres ved titrering av Bethesda enheter ved hjelp av passende biologisk testing.

Det har vært rapporter i litteraturen som viser en sammenheng mellom forekomsten av en faktor IX inhibitor og allergiske reaksjoner. Pasienter som får allergiske reaksjoner bør derfor evalueres med hensyn til forekomst av en inhibitor. Det bør noteres at pasienter med faktor IX inhibitorer kan ha større risiko for anafylaksi ved ytterligere behandlinger med faktor IX. Foreløpig informasjon indikerer at det kan foreligge en sammenheng mellom store delesjonsmutasjoner i en pasients faktor IX gen og en økt risiko for inhibitor dannelse og akutte overfølsomhetsreaksjoner. Pasienter med kjente store delesjonsmutasjoner i faktor IX genet bør observeres nøye for tegn og symptomer på akutte overfølsomhetsreaksjoner, spesielt i tidlige faser med innledende produkt eksponering.

På grunn av risikoen for allergiske reaksjoner mot faktor IX konsentrater bør de første administreringene av faktor IX, i henhold til behandlende leges avgjørelse, skje under medisinsk overvåking. Dette sikrer at passende medisinsk behandling for allergiske reaksjoner er tilgjengelig.

#### Trombose

Selv om BeneFIX kun inneholder faktor IX bør risikoen for trombose og disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) iakttas. Siden anvendelsen av faktor IX kompleks konsentrater historisk har vært sett i sammenheng med utviklingen av tromboemboliske komplikasjoner, kan anvendelsen av faktor IX inneholdende produkter utgjøre en potensiell risiko hos pasienter med tegn på fibrinolyse og hos pasienter med disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC). På grunn av den potensielle risikoen for trombotiske komplikasjoner bør klinisk overvåking med hensyn til tidlige tegn på trombotisk og ødeleggende koagulopati initieres med passende biologisk testing ved administrering av dette produktet til pasienter med leversykdom, til postoperative pasienter, til nyfødte spedbarn eller til pasienter med risiko for trombotisk fenomen eller DIC. I hver av disse situasjonene bør fordelene med BeneFIX-behandling veies opp mot risikoen for disse komplikasjonene.

Sikkerheten og effekten ved administrasjon av BeneFIX som kontinuerlig infusjon er ikke fastslått (se også pkt. 4.2 og 4.8). Etter markedsføring er trombotiske hendelser, inkludert livstruende superior vena cava (SVC) syndrom hos kritisk syke nyfødte, blitt rapportert ved administrasjon av BeneFIX som kontinuerlig infusjon gjennom et sentralt venekateter (se også pkt. 4.8).

#### Kardiovaskulære hendelser

Hos pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitusjonsterapi med BeneFIX øke den kardiovaskulære risikoen.

#### Nefrotisk syndrom

Nefrotisk syndrom har vært rapportert etter forsøk på induksjon av immuntoleranse hos hemofili B pasienter med faktor IX inhibitorer og kjent historie med allergisk reaksjon. Sikkerheten og effekten ved å bruke BeneFIX for induksjon av immuntoleranse er ikke fastslått.

#### Spesielle populasjoner

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra kliniske studier på behandling av tidligere ubehandlede pasienter med BeneFIX.

#### Registrering av bruken

Det anbefales sterkt å registrere produktets navn og produktionsnummer hver gang BeneFIX administreres til en pasient, slik at man opprettholder en kobling mellom pasienten og batchen til legemidlet. Pasienten kan feste en av de avtakbare etikettene fra hetteglasset i dagboken for å dokumentere produktionsnummeret eller for å rapportere bivirkninger.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det har ikke blitt rapportert om interaksjoner mellom produkter med human koagulasjonsfaktor IX (rDNA) og andre legemidler.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Reproduksjonsstudier med dyr er ikke utført med faktor IX. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili B hos kvinner, er erfaring med hensyn til bruk av faktor IX under graviditet og amming ikke tilgjengelig. Derfor skal faktor IX brukes under graviditet og amming kun dersom det er klart indikert.

Effekten av BeneFIX på fertilitet har ikke blitt fastslått.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

BeneFIX har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie eller stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generalisert urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, prikking, oppkast, hvesende pust) er blitt observert og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylakse (inkludert sjokk). I noen tilfeller har disse reaksjonene utviklet seg til alvorlig anafylakse, og de har forekommet tidsmessig nært tilknyttet utvikling av faktor IX-inhibitorer (se også pkt. 4.4). Nefrotisk syndrom er blitt rapportert etter forsøk på induksjon av immuntoleranse hos hemofili B-pasienter med faktor IX-inhibitorer og tidligere allergiske reaksjoner.

Utvikling av antistoffer til hamsterprotein med tilknyttede overfølsomhetsreaksjoner er blitt observert i svært sjeldne tilfeller.

Pasienter med hemofili B kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor IX. Hvis slike inhibitorer forekommer, vil tilstanden manifestere seg som utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det at et spesialisert hemofilisenter kontaktes.

Det er en mulig risiko for tromboemboliske hendelser etter administrasjon av faktor IX-produkter, se pkt. 4.4.

##### Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor er i samsvar med MedDRA-organklassesystemet (SOC og foretrukket term-nivå). Frekvenser er angitt etter følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Tabellen angir bivirkninger som er rapportert i kliniske studier av tidligere behandlede pasienter og fra bruk etter markedsføring. Frekvensene bygger på alle behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser, uansett årsak, som er registrert i samlede kliniske studier med 224 pasienter.

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Organklassesytem</b>	<b>Svært vanlige ≥ 1/10</b>	<b>Vanlige ≥ 1/100 til &lt; 1/10</b>	<b>Mindre vanlige ≥ 1/1000 til &lt; 1/100</b>	<b>Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data)</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Cellulitt på infusjonsstedet <sup>a</sup>	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Faktor IX-hemming <sup>b</sup>	
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet <sup>c</sup>		Anafylaktisk reaksjon*
Nevrologiske sykdommer	Hodepine <sup>d</sup>	Svimmelhet; Dysgeusi	Søvnighet; skjelving	
Øyesykdommer			Nedsatt syn <sup>e</sup>	
Hjertesykdommer			Takykardi <sup>f</sup>	
Karsykdommer		Flebitt; rødme <sup>g</sup>	Hypotensjon <sup>h</sup>	Vena cava superior-syndrom <sup>i,*</sup> ; dyp venetrombose*; trombose*; thromboflebitt*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste <sup>j</sup>			
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast; kvalme		
Hud- og underhudssykdommer		Utslett <sup>k</sup> ; urtikaria		
Sykdommer i nyre og urinveier			Nyreinfarkt <sup>l</sup>	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Ubehag i brystet <sup>o</sup> ; reaksjon på infusjonsstedet <sup>n</sup> ; smerte på infusjonsstedet <sup>m</sup>		Utilstrekkelig terapeutisk respons*
Undersøkelser				Utilstrekkelig bedring i faktor IX <sup>p,*</sup>

\* Bivirkning identifisert etter markedsføring

<sup>a</sup> inkludert cellulitt

<sup>b</sup> dannelse av flyktige inhibitorer ved lavtiter

<sup>c</sup> inkludert legemiddeloverfølsomhet, angioødem, bronkospasme, hvesende pust, dyspné og laryngospasme

<sup>d</sup> inkludert migrene, sinushodepine

<sup>e</sup> inkludert flimmerskotom og tåkesyn

<sup>f</sup> inkludert økt puls, sinustakykardi

<sup>g</sup> inkludert hetetokter, varmfølelse, varm hud

<sup>h</sup> inkludert redusert blodtrykk

<sup>i</sup> vena cava superior-syndrom (SVC) hos kritisk syke nyfødte som får kontinuerlig infusjon av BeneFIX gjennom sentralt venekateter

<sup>j</sup> inkludert produktiv hoste

<sup>k</sup> inkludert makulært, papuløst og makulopapuløst utslett

<sup>l</sup> utviklet hos en antistoffpositiv hepatitt C-pasient 12 dager etter en dose BeneFIX mot en blødningshendelse

<sup>m</sup> inkludert smerte på injeksjonsstedet, ubehag på infusjonsstedet

<sup>n</sup> inkludert pruritus på infusjonsstedet, erytem på infusjonsstedet

<sup>o</sup> inkludert brystmerter og tetthet i brystet

<sup>p</sup> Dette er en ordrett term. Det ble ikke funnet foretrukket term i MedDRA 17.1.



## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Overfølsomhet/ allergiske reaksjoner

Ved mistanke om overfølsomhetsreaksjoner som kan være relatert til administrasjon av BeneFIX, se pkt. 4.2 og 4.4.

### Inhibitorutvikling

En klinisk relevant lav responderende inhibitor ble oppdaget hos 1 av 65 pasienter (inkludert 9 pasienter som bare deltok i kirurgistudien) behandlet med BeneFIX, som tidligere hadde fått plasmafremstilte produkter. Denne pasienten fortsatte behandlingen med BeneFIX uten noen økning av inhibitor eller anafylaksi i anamnesen (se pkt. 4.4).

### Pediatrik populasjon

Allergiske reaksjoner kan muligens oppleves hyppigere hos barn enn hos voksne.

Det finnes ikke tilstrekkelig data til å kunne gi informasjon om inhibitor hendelse hos pasienter som ikke har blitt behandlet tidligere (Previously Untreated Patients, PUPs) (se også pkt.5.1).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Det har ikke blitt rapportert om symptomer på overdose med produkter med rekombinant koagulasjonsfaktor IX.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, blodkoagulasjonsfaktor IX; ATC-kode: B02BD04

#### Virkningsmekanisme

BeneFIX inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor IX (nonacog alfa). Rekombinant koagulasjonsfaktor IX er et enkeltkjedet glykoprotein med en omtrentlig molekylvekt på 55000 Daltons som tilhører serinproteasefamilien av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer. Rekombinant koagulasjonsfaktor IX er et rekombinant DNA-basert protein som har strukturelle og funksjonelle karakteristika sammenlignbare med endogen faktor IX. Faktor IX aktiveres av faktor VII/vevsfaktorkompleks i "extrinsic pathway" så vel som av faktor XIa i "intrinsic coagulation pathway". Aktivert faktor IX i kombinasjon med aktivert faktor VIII aktiverer faktor X. Dette resulterer til slutt i omdannelsen av protrombin til trombin. Trombin omdanner deretter fibrinogen til fibrin og et koagel kan dannes. Faktor IX-aktivitet er borte eller sterkt redusert hos pasienter med hemofili B og substitusjonsterapi kan være nødvendig.

#### Farmakodynamisk effekt

Hemofili B er en kjønnsbundet arvelig forstyrrelse i koagulasjon av blod som skyldes nedsatte nivåer av faktor IX, og som resulterer i store blødninger i ledd, muskler og indre organer, enten spontant eller som et resultat av skade eller kirurgisk trauma. Ved erstatningsbehandling øker faktor IX plasmanivåene og på den måten muliggjør en temporær korrigerende av faktor- mangelen og korrigerer blødningstendensene.

### Pediatriisk populasjon

Effektivitetsanalyse i studie 3090A1-301-WW var basert på 22 evaluerbare pediatriiske pasienter på profylaktisk behandling, inkludert 4 pasienter som ble behandlet ved behov og som byttet til profylaktisk behandling. To pasienter gjennomgikk kirurgiske prosedyrer (omskjæring og innleggelse av venekateter). Sikkerhetsanalyser av 25 evaluerbare pasienter viste som forventet en sikkerhetsprofil. Den eneste dokumenterte alvorlige hendelsen relatert med BeneFIX ble rapportert av den eneste pasienten som ikke var blitt behandlet tidligere (Previously Untreated Patient, PUP), som opplevde overfølsomhetsreaksjon og inhibitorutvikling.

I to åpne studier fant man at BeneFIX trygt kan administreres med 100 IE/kg én gang i uken. Produktets halveringstid (se pkt. 5.2) og de begrensede farmakokinetiske studiedataene for ukentlig dosering tillater imidlertid ikke generell anbefaling av denne doseringen ved langtidsprofylakse av pasienter med alvorlig hemofili B.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

I en randomisert, "cross-over" farmakokinetisk studie viste BeneFIX, som var løst opp i 0,234 % natriumklorid oppløsningsvæske, seg å være farmakokinetisk likeverdig med tidligere markedsførte BeneFIX (oppløst i sterilt vann) hos 24 tidligere behandlede pasienter ( $\geq 12$  år) med en dose på 75 IE/kg. I tillegg ble farmakokinetiske parametere fulgt opp hos 23 av disse pasientene etter gjentatt administrering av BeneFIX i seks måneder, og funnet å være uendret sammenlignet med de som ble oppnådd i den første evalueringen. Et sammendrag av farmakokinetiske data presenteres i Tabell 1.

<b>Tabell 1. Estimerte farmakokinetiske parametere for BeneFIX (75 IE/kg) ved baseline og måned 6 hos tidligere behandlede pasienter med hemofili B</b>		
Parameter	Baseline n = 24 Gjennomsnitt $\pm$ SD	Måned 6 n = 23 Gjennomsnitt $\pm$ SD
$C_{\max}$ (IE/dl)	54,5 $\pm$ 15,0	57,3 $\pm$ 13,2
$AUC_{\infty}$ (IE·t/dl)	940 $\pm$ 237	923 $\pm$ 205
$t_{1/2}$ (t)	22,4 $\pm$ 5,3	23,8 $\pm$ 6,5
CL (ml/t/kg)	8,47 $\pm$ 2,12	8,54 $\pm$ 2,04
Bedring (IE/dl per IE/kg)	0,73 $\pm$ 0,20	0,76 $\pm$ 0,18

Forkortelser:  $AUC_{\infty}$  = areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven fra tid null til uendelig;  $C_{\max}$  = maksimal konsentrasjon;  $t_{1/2}$  = halveringstiden i plasma; CL = clearance; SD = standardavvik.

En farmakokinetisk populasjonsmodell ble utviklet ved å benytte seg av data som ble samlet fra 73 pasienter i aldersgruppen 7 måneder til 60 år. Parameterne estimert ved hjelp av den endelige to-compartment modellen (final 2-compartment modell) er vist i tabell 2. Spedbarn og barn hadde høyere clearance, større distribusjonsvolum, kortere halveringstid og lavere bedring enn ungdom og voksne. Terminalfasen har ikke blitt dekket entydig på grunn av manglende data utover 24 timer hos pediatriiske pasienter  $< 6$  år.

<b>Tabell 2. Gjennomsnitt ± SD farmakokinetiske parametere basert på individuelle Bayes-estimer fra farmakokinetiske analyser hos populasjonen</b>					
Alder (år)	Spedbarn/barn <2	Barn 2 to < 6	Barn 6 to < 12	Ungdom 12 to < 18	Voksne 18 to 60
Antall personer	7	16	1	19	30
Clearance (ml/time/kg)	13.1 ± 2.1	13.1 ± 2.9	15.5	9.2 ± 2.3	8.0 ± 0.6
Vss (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Eliminasjon halveringstid (time)	15.6 ± 1.2	16.7 ± 1.9	16.3	21.5 ± 5.0	23.9 ± 4.5
Bedring (IE/dl per IE/kg)	0.61 ± 0.10	0.60 ± 0.08	0.47	0.69 ± 0.16	0.74 ± 0.20

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet.

Ingen undersøkelser på karsinogenitet, svekket fertilitet og fosterutvikling er utført.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Pulver

Sakkarose

Glysin

L-Histidin

Polysorbat 80

#### Oppløsningsvæske

Natriumklorid oppløsning

### 6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler. Kun det vedlagte infusjonssettet skal brukes. Behandlingsfeil kan forekomme som en konsekvens av human koagulasjonsfaktor IX adsorpsjon til den indre overflaten i enkelte infusjonsutstyr.

### 6.3 Holdbarhet

2 år

Det rekonstituerte produktet inneholder ikke konserveringsmiddel og bør anvendes umiddelbart, men ikke senere enn 3 timer etter rekonstituering. Kjemisk og fysikalsk stabilitet under bruk er vist for 3 timer ved temperaturer opp til 25 °C.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Må ikke fryses.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver i et 10 ml hetteglass (type I glass) med en propp (klorbutyl) og en flip-off forsegling (aluminium) og 5 ml klar og fargeløs oppløsningsvæske i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en stempelstopper (brombutyl), en kanylehette (brombutyl) og en steril hetteglassadapter til rekonstituering, et sterilt infusjonssett, to spritservietter, et plaster og en gaskompress.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

BeneFIX administreres ved intravenøs (IV) infusjon etter rekonstituering av frysetørket pulver til injeksjonsvæske med den vedlagte oppløsningsvæsken (0,234 % w/v natriumklorid oppløsning) fra den ferdigfylte sprøyten (se også pkt 3 i pakningsvedlegget vedrørende instruksjoner for rekonstituering).

Ferdig tilberedt BeneFIX inneholder polysorbat 80, som er kjent for å øke di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP)-ekstraksjonshastigheten fra polyvinylklorid (PVC). Dette må tas hensyn til ved tilberedning og administrering av BeneFIX. Det er viktig at anbefalingene i pkt. 4.2 følges nøye.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Siden anvendelse av BeneFIX ved kontinuerlig infusjon ikke har vært evaluert, bør BeneFIX ikke blandes med infusjonsoppløsninger eller gis i drypp.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. august 1997

Dato for siste fornyelse: 20. juli 2012

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. |ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### • **Periodiske sikkerhetsoppdateringer**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### • **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



## OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

BeneFIX 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

BeneFIX 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

BeneFIX 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

BeneFIX 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

BeneFIX 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

BeneFIX 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

nonacog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX)

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 250 IE nonacog alfa (ca. 50 IE/ml etter rekonstituering)

1 hetteglass: 500 IE nonacog alfa (ca. 100 IE/ml etter rekonstituering)

1 hetteglass: 1000 IE nonacog alfa (ca. 200 IE/ml etter rekonstituering)

1 hetteglass: 1500 IE nonacog alfa (ca. 300 IE/ml etter rekonstituering)

1 hetteglass: 2000 IE nonacog alfa (ca. 400 IE/ml etter rekonstituering)

1 hetteglass: 3000 IE nonacog alfa (ca. 600 IE/ml etter rekonstituering)

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sakkarose, glysin, L-histidin, natriumklorid og polysorbat 80.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 250 IE nonacog alfa

1 hetteglass med 500 IE nonacog alfa

1 hetteglass med 1000 IE nonacog alfa

1 hetteglass med 1500 IE nonacog alfa

1 hetteglass med 2000 IE nonacog alfa

1 hetteglass med 3000 IE nonacog alfa

1 ferdigfylt sprøyte med 5 ml oppløsningsvæske

1 steril hetteglassadapter til tilberedning

1 sterilt infusjonssett

2 spritservietter  
1 plaster  
1 gaskompress

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Til intravenøs bruk, kun til engangsbruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

Kun den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske som medfølger pakningen skal brukes til oppløsning.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:  
Brukes umiddelbart eller innen 3 timer etter tilberedning.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT TIL HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

BeneFIX 250 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

BeneFIX 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

BeneFIX 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

BeneFIX 1500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

BeneFIX 2000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

BeneFIX 3000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

nonacog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX)  
Til intravenøs bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Til engangs injeksjon.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

Se frontetikett (Lot, EXP)

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

250 IE

500 IE

1000 IE

1500 IE

2000 IE

3000 IE

<b>6. ANNET</b>
-----------------

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

Kun den ferdigfylte sprøyten som medfølger pakningen skal brukes til oppløsning.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT TIL SPRØYTE MED OPPLØSNINGSVÆSKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsvæske for BeneFIX

Til intravenøs bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Bruk hele innholdet.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

Pfizer Europe MA EEIG

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

Inneholder 5 ml 0,234 % natriumklorid injeksjonsvæske.

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**BeneFIX 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**BeneFIX 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**BeneFIX 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**BeneFIX 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**BeneFIX 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
**BeneFIX 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning**  
Nonacog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva BeneFIX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker BeneFIX
3. Hvordan du bruker BeneFIX
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer BeneFIX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva BeneFIX er og hva det brukes mot**

BeneFIX er et injiserbart koagulerings (koagulasjon) faktor IX-produkt produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. Virkestoffet til BeneFIX er nonacog alfa. Personer med medfødt hemofili B (Christmas sykdom) mangler tilstrekkelig med faktor IX til å kontrollere blødninger. BeneFIX virker ved å tilføre faktor IX til hemofili B-pasienter for å gjøre det mulig for deres blod å koagulere.

BeneFIX brukes til behandling og forebygging av blødninger hos pasienter med hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) i alle aldersgrupper.

#### **2. Hva du må vite før du bruker BeneFIX**

##### **Bruk ikke BeneFIX**

- dersom du er allergisk overfor nonacog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor hamsterproteiner.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

- Kontakt legen din straks dersom blødninger ikke stanser som forventet.
- Allergiske reaksjoner er mulig. Produktet kan inneholde spor av hamsterproteiner (se Bruk ikke BeneFIX). Potensielt livstruende anafylaktiske reaksjoner (alvorlige allergiske reaksjoner) har oppstått med bruk av faktor IX-produkter, inkludert BeneFIX. Tidlige tegn på allergiske reaksjoner inkluderer vanskeligheter med å puste, kortpustethet, hevelse, hudutslett, kløe,



elveblest som kan dekke store deler av kroppen, tetthet i brystet, hvesende pust, lavt blodtrykk, tåkesyn og anafylaksi (alvorlig allergisk reaksjon som kan føre til vanskeligheter med å svelge og/eller puste, rødt og oppsvulmet ansikt og/eller hender).

- Dersom allergiske eller anafylaktiskliknende reaksjoner inntreffer, **skal infusjonen straks stanses, og du skal straks kontakte en lege eller legevakt**. Ved alvorlige allergiske reaksjoner bør alternativ behandling overveies.
- Aktivitetsnøytraliserende antistoffer (inhibitorer) er uvanlig hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med produkter inneholdende faktor IX. Som med alle andre faktor IX-produkter skal du overvåkes nøye med hensyn til utvikling av faktor IX-inhibitorer under behandlingen med BeneFIX.
- Forskning har vist at det er en sammenheng mellom forekomsten av en faktor IX-inhibitor og allergiske reaksjoner. Hvis du derfor merker allergiske reaksjoner som beskrevet over, bør du undersøkes for å se om inhibitor er tilstede. Det bør bemerkes at pasienter med faktor IX-inhibitor kan ha en økt risiko for å få anafylaksi ved senere behandling med BeneFIX.
- Produksjonen av faktor IX i kroppen kontrolleres av faktor IX-genet. Pasienter som har spesifikke mutasjoner i faktor IX-genet sitt, som en stor delesjon, kan ha større sannsynlighet for å utvikle faktor IX-inhibitor og/eller få en allergisk reaksjon. Derfor, hvis det er kjent at du har en slik mutasjon, vil legen din overvåke deg grundigere for tegn på en allergisk reaksjon, spesielt i starten når du begynner å ta BeneFIX.
- På grunn av risikoen for allergiske reaksjoner med faktor IX-konsentrater, skal dine første administreringer av BeneFIX, utføres under medisinsk overvåkning, hvor det kan gis forsvarlig medisinsk behandling av allergiske reaksjoner.
- Selv når faktor IX-inhibitor ikke er til stede, kan det være nødvendig med høyere doser av BeneFIX enn krevet for andre plasmabaserte faktor IX-produkter som du har brukt tidligere. Derfor skal nøye overvåking av faktor IX plasmaaktivitet (som måler evnen blodet ditt har til å koagulere) utføres for å justere dosene til passende mengde. Kontakt legen din hvis blødningen ikke er under kontroll med den anbefalte dosen.
- Hvis du lider av en lever- eller hjertesykdom, eller hvis du nylig er blitt operert, er det en økt risiko for koagulasjonskomplikasjoner.
- En nyresykdom (nefrotisk syndrom) er rapportert etter store doser av plasmaderivert faktor IX hos hemofili B-pasienter med faktor IX-inhibitorer og kjent historie med allergiske reaksjoner.
- Det finnes ikke tilstrekkelig data fra kliniske studier på behandlingen av tidligere ubehandlede pasienter (pasienter som aldri tidligere har fått faktor IX-infusjon) med BeneFIX.
- Det anbefales at du registrerer produktets navn og produksjonsnummer (Lot-nummer) hver gang du bruker BeneFIX. Du kan feste en av de avtakbare etikettene fra hetteglasset i dagboken for å dokumentere produksjonsnummeret eller for å rapportere bivirkninger.

### **Andre legemidler og BeneFIX**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller vil komme til å bruke andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Hvis du er gravid eller hvis du ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, skal du kun motta BeneFIX etter nøyaktige instruksjoner fra legen din. Det er ikke kjent om BeneFIX kan

forårsake fosterskade når det gis til gravide kvinner. Legen din kan råde deg til å stanse behandlingen med BeneFIX hvis du ammer eller hvis du blir gravid.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

BeneFIX har ingen effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **3. Hvordan du bruker BeneFIX**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din bestemmer BeneFIX-dosen du skal ta. Denne dosen og varigheten vil avhenge av dine individuelle behov for erstatningsterapi av faktor IX og hvor raskt kroppen din bryter ned faktor IX. Dette vil bli undersøkt jevnlig. Du kan oppdage en forskjell i dosen du får hvis du bytter fra et plasmafremstilt faktor IX-produkt til BeneFIX.

Legen din kan bestemme seg for å forandre BeneFIX-dosen din i løpet av behandlingen din.

### **Oppløsning og administrering**

Prosedylene som er angitt nedenfor er retningslinjer for oppløsning og administrering av BeneFIX. Pasienter må følge de spesielle prosedyrene for venepunksjon som er gitt av deres leger.

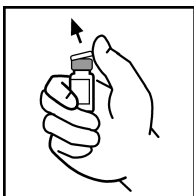
BeneFIX gis ved intravenøs (IV) infusjon etter oppløsning av pulveret for injeksjonsvæsker i den medfølgende oppløsningsvæsken (en natriumklorid (salt) oppløsning) i den ferdigfylte sprøyten.

Vask alltid hendene dine før du utfører de følgende prosedyrene. Aseptisk teknikk (betyr at det skal være rent og fritt for bakterier) skal anvendes under hele oppløsningsprosedyren.

#### **Oppløsning:**

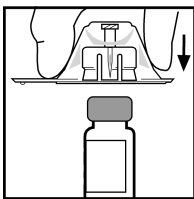
BeneFIX vil bli administrert ved intravenøs infusjon (IV) etter oppløsning med steril oppløsningsvæske til injeksjon.

1. La hetteglasset med frysetørket BeneFIX og den ferdigfylte sprøyten oppnå romtemperatur.
2. Fjern ”flip-off”-hetten av plast fra hetteglasset med BeneFIX for å synliggjøre midterste del av gummiproppen.

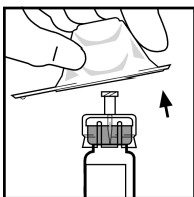


3. Tørk av toppen på hetteglasset med den vedlagte spritservietten eller bruk en annen antiseptisk oppløsning og la den tørke. Etter rengjøring av gummiproppen skal du ikke berøre den med hendene eller la den komme borti noen overflate.
4. Fjern lokket på den gjennomsiktige plastpakningen med hetteglassadapteren. Ikke fjern adapteren fra pakningen.

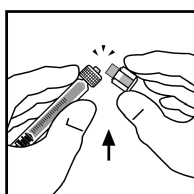
5. Plasser hetteglasset på en jevn overflate. Mens du holder adapteren i pakningen, plasser hetteglassadapteren over hetteglasset. Trykk bestemt ned pakningen med adapteren til den faller på plass på toppen av hetteglasset, slik at adapterspissen stikker hull i hetteglassproppen.



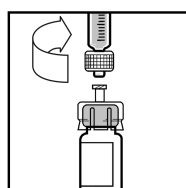
6. Løft pakningen vekk fra adapteren og kast pakningen.



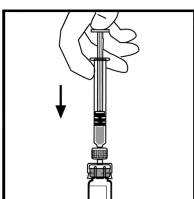
7. Fest stempelet til sprøyten med oppløsningsvæske ved å sette stempelet inn i sprøyteåpningen og trykke og vri stempelet bestemt.
8. Knekk av den barnesikrede plastheten fra sprøyten med oppløsningsvæske ved å bryte perforeringen på hetten. Dette gjøres ved å bøye hetten opp og ned inntil perforeringen brytes. Ikke berør innsiden av hetten eller sprøytespissen. Det kan bli nødvendig å sette hetten på igjen senere (dersom ferdig tilberedt BeneFIX ikke administreres umiddelbart), så sett den derfor til side med hetteåpningen opp.



9. Plasser hetteglasset på en jevn overflate. Koble sprøyten med oppløsningsvæsken sammen med hetteglassadapteren ved å føre sprøytespissen inn i adapteråpningen mens du trykker og vrir sprøyten bestemt med klokken inntil den sitter fast.



10. Stempelet presses sakte ned for å injisere all oppløsningsvæsken inn i hetteglasset med BeneFIX.



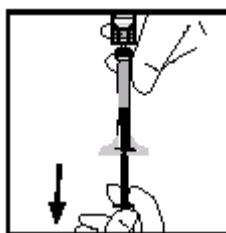
11. Med sprøyten fortsatt koblet til adapteren, roteres hetteglasset forsiktig inntil pulveret er oppløst.



12. Undersøk den tilberedte oppløsningen visuelt for fine partikler før injeksjon. Oppløsningen skal være klar og fargeløs.

Merk: Dersom du bruker mer enn ett hetteglass med BeneFIX per infusjon, skal hvert enkelt hetteglass tilberedes som beskrevet ovenfor. Sprøyten med oppløsningsvæske skal fjernes, mens adapteren sitter igjen, og en egen stor sprøyte med festemekanisme luer-lock (et utstyr som kobler sprøyten til hetteglasset) kan benyttes til å trekke opp det ferdig tilberedte innholdet fra hvert enkelt hetteglass.

13. Forsikre deg om at sprøytens stempel fortsatt er fullstendig presset ned, og snu hetteglasset opp ned. Trekk sakte opp all oppløsningen inn i sprøyten.



14. Koble sprøyten fra hetteglassadapteren ved å trekke og skru sprøyten forsiktig mot klokken. Kast hetteglasset med adapteren fremdeles tilkoblet.

Merk: Dersom oppløsningen ikke skal brukes umiddelbart, bør sprøyteheten settes forsiktig på sprøytespissen. Ikke berør sprøytespissen eller innsiden av hetten.

BeneFIX skal administreres umiddelbart eller innen 3 timer etter tilberedning. Den tilberedte oppløsningen kan oppbevares ved romtemperatur før administrering.

#### **Administrering (intravenøs injeksjon):**

BeneFIX skal administreres ved bruk av den vedlagte ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske eller en steril engangssprøyte i plast med festemekanisme (luer-lock). Videre skal oppløsningen trekkes ut av hetteglasset ved hjelp av hetteglassadapteren.

BeneFIX bør injiseres intravenøst over flere minutter. Legen din kan forandre din anbefalte infusjonshastighet for å gjøre infusjonen mer komfortabel.

Det har vært rapportert om klumping (agglutinasjon) av røde blodlegemer i slangen/sprøyten når BeneFIX blir administrert. Det er ikke rapportert noen bivirkninger i sammenheng med disse funnene. For å minimalisere risikoen for klumping, er det viktig å begrense mengden blod som kommer inn i slangen. Blod bør ikke komme inn i sprøyten. Dersom du ser at det er klumper av røde blodlegemer i slangen/sprøyten skal alt det brukte materialet kasseres (slange, sprøyte og BeneFIX oppløsning) og administreringen skal fortsette med en ny pakning.

Siden bruk av BeneFIX ved kontinuerlig infusjon (drypp) ikke har vært evaluert, bør BeneFIX ikke blandes med infusjonsoppløsninger eller gis i drypp.

Kast all ubrukt oppløsning, tomme hetteglass, brukte kanyler og sprøyter i en egnet beholder til kassering av avfall; de kan skade andre hvis de ikke håndteres korrekt.

### **Dersom du tar for mye av BeneFIX**

Kontakt straks legen din hvis du injiserer mer BeneFIX enn legen anbefaler.

### **Dersom du avbryter behandling med BeneFIX**

Ikke stopp å bruke BeneFIX uten å rådføre deg med lege først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Overfølsomhet/allergiske reaksjoner**

Allergilignende overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå med BeneFIX. Slike reaksjoner kan omfatte hevelser i ansiktet eller i halsen, svie eller stikkende følelse på infusjonsstedet, frysninger, rødme, kløe, hodepine, elveblest, lavt blodtrykk, døsighet, kvalme, rastløshet, rask hjerterytme, tetthet i brystet, prikking i huden, oppkast og hvesende pust. I noen tilfeller har disse reaksjonene utviklet seg til alvorlig anafylaksi. Allergiske reaksjoner kan forekomme i forbindelse med utvikling av faktor IX-inhibitor (se også ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

Disse reaksjonene kan være livstruende. Dersom allergiske/anafylaktiske reaksjoner inntreffer, **skal infusjonen umiddelbart stanses og du må umiddelbart kontakte legen din eller legevakt**. Den nødvendige behandlingen avhenger av arten og alvorligheten av bivirkningene (se også ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

### **Inhibitorutvikling**

Pasienter med hemofili B kan utvikle nøytraliserende antistoffer (hemmere) til faktor IX. Dersom slike hemmere forekommer, kan tegn på dette være at det er behov for en høyere dose enn vanlig med BeneFIX for å behandle en blødning eller at blødningen fortsetter etter behandling. I slike tilfeller anbefales det at et spesialisert hemofilisenter kontaktes. Lege vil ønske å sjekke deg for inhibitorutvikling (se ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

En nyresykdom har blitt rapportert etter høye doser plasmaderivert Faktor IX for å indusere immuntoleranse hos hemofili B-pasienter med faktor IX-inhibitorer og som har en historie med allergiske reaksjoner (se også ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

### **Trombotiske hendelser**

BeneFIX kan øke risikoen for trombose (unormale blodpropper) i kroppen din dersom du har risikofaktorer for utvikling av blodpropper, inkludert et innsatt venekateter hvor BeneFIX gis ved kontinuerlig infusjon. Det har blitt rapportert om alvorlige blodpropphendelser, inkludert livstruende blodpropper hos kritisk syke nyfødte, ved administrasjon av BeneFIX som kontinuerlig infusjon gjennom et sentralt venekateter. Tilfeller av perifer tromboflebitt (smerter og rødme rundt venene) og dyp venetrombose (blodpropper i ekstremitetene) er også blitt rapportert. I de fleste av disse tilfellene ble BeneFIX administrert som kontinuerlig infusjon, som ikke er godkjent som administrasjonsmåte.

**Svært vanlige bivirkninger** (kan ramme flere enn 1 av 10 pasienter)

- Hodepine
- Hoste
- Feber

**Vanlige bivirkninger** (kan ramme inntil 1 av 10 pasienter)

- Overfølsomhetsreaksjoner / allergiske reaksjoner
- Svimmelhet, smaksforstyrrelser
- Flebitt (smerter og rødhet i venene), rødming
- Oppkast, kvalme
- Utslett, elveblest
- Ubegag i brystet (inkludert smerter)
- Reaksjoner på infusjonsstedet (inkludert kløe og rødhet), smerter og ubegag på infusjonsstedet

**Uvanlige bivirkninger** (kan ramme inntil 1 av 100 pasienter)

- Utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer)
- Cellulitter på infusjonsstedet (smerter og rødhet i huden)
- Søvnighet, skjelving
- Nedsatt syn (inkludert tåkesyn og flekker/lysflekker foran øynene)
- Rask hjerterytme, lavt blodtrykk
- Nyreinfarkt (blodtilførselen til nyrene stoppes)

**Bivirkninger med ukjent frekvens** (frekvensen kan ikke beregnes utifra tilgjengelige data)

- Anafylaktisk reaksjon
- Trombotiske hendelser (unormal sammenklumping av blodet)
- Manglende respons på behandlingen (forsøk på å stoppe eller forebygge blødninger mislykkes)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer BeneFIX**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og på hetteglassetiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

BeneFIX skal oppbevares ved høyst 30 °C, og det må brukes innen utløpsdatoen på etiketten.

Skal ikke fryses for å unngå skade på den ferdigfylte sprøyten.

Bruk det oppløste produktet umiddelbart eller innen 3 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis oppløsningen ikke er klar og fargeløs.

Bruk kun den ferdigfylte sprøyten vedlagt i kartongen til oppløsning. Andre sterile engangssprøyter kan brukes til administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av BeneFIX

- Virkestoffet er nonacog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor IX). Hvert hetteglass med BeneFIX inneholder nominelt 250, 500, 1000, 1500, 2000 eller 3000 IE nonacog alfa.
- Hjelpetoffer er sakkarose, glysin, L-Histidin, Polysorbat 80. En oppløsningsvæske (0,234 % natriumklorid oppløsningsvæske til injeksjon) er også vedlagt og brukes til oppløsning.
- Etter oppløsning med vedlagte oppløsningsvæske (0,234 % natriumklorid oppløsningsvæske til injeksjon), inneholder hvert hetteglass 50, 100, 200, 300, 400 eller 600 IE/ml (se tabell 1).

Tabell 1: Styrken av BeneFIX per ml ferdig tilberedt oppløsning

Mengde BeneFIX per hetteglass	Mengde BeneFIX per 1 ml med ferdig tilberedt oppløsning for injeksjon
250 IE	50 IE
500 IE	100 IE
1000 IE	200 IE
1500 IE	300 IE
2000 IE	400 IE
3000 IE	600 IE

### Hvordan BeneFIX ser ut og innholdet i pakningen

BeneFIX leveres som et pulver til injeksjonsvæske i et hetteglass og en oppløsningsvæske i en ferdigfylt sprøyte.

Innholdet i pakken er:

- Ett hetteglass med BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 eller 3000 IE pulver
- Én ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske, 5 ml steril 0,234 % natriumklorid oppløsningsvæske for injeksjon med en stempelstav.
- Én steril hetteglassadapter til utblanding
- Ett sterilt infusjonssett
- To spritservietter
- Ett plaster
- Én gaskompress

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

## Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België / Belgique / Belgien**  
Pfizer S.A./N.V.  
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

**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel : +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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

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

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 67 85 800

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

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

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

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

**Portugal**  
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

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



**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS  
BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.