

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

BeneFIX 250 UI pó e solvente para solução injetável  
BeneFIX 500 UI pó e solvente para solução injetável  
BeneFIX 1000 UI pó e solvente para solução injetável  
BeneFIX 1500 UI pó e solvente para solução injetável  
BeneFIX 2000 UI pó e solvente para solução injetável  
BeneFIX 3000 UI pó e solvente para solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### BeneFIX 250 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 50 UI de nonacog alfa por ml.

### BeneFIX 500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 100 UI de nonacog alfa por ml.

### BeneFIX 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1000 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 200 UI de nonacog alfa por ml.

### BeneFIX 1500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1500 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 300 UI de nonacog alfa por ml.

### BeneFIX 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 2000 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 400 UI de nonacog alfa por ml.

### BeneFIX 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 3000 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 600 UI de nonacog alfa por ml.

A potência (UI) é determinada através do ensaio de coagulação em passo único da Farmacopeia Europeia. A atividade específica do BeneFIX não é inferior a 200 UI/mg proteína.

BeneFIX contém o fator IX de coagulação recombinante, (INN = nonacog alfa). A nonacog alfa é uma proteína purificada que tem 415 aminoácidos em cadeia simples. Tem uma sequência primária de aminoácidos que é comparável à forma alélica Ala<sup>148</sup> do fator IX derivado do plasma, e algumas modificações pós-translacionais da molécula recombinante são diferentes das da molécula derivada do plasma. O fator IX de coagulação recombinante é uma glicoproteína que é secretada por células mamíferas geneticamente manipuladas derivadas de uma linhagem celular do ovário de hamster Chinês (OHC).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI pó e solvente para solução injetável  
Pó e solvente para solução injetável.  
Pó branco/quase branco e solvente límpido e incolor.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes com hemofilia B (deficiência congénita de fator IX).  
BeneFIX pode ser utilizado em todas as faixas etárias.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve decorrer sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

##### Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se a determinação apropriada dos níveis de fator IX para aferir a dose a ser administrada e a frequência de repetição das perfusões. A resposta de cada doente ao fator IX pode variar, originando diferentes tempos de semivida e recuperação. O doseamento com base no peso do doente pode necessitar de ajustes no caso de doentes com peso baixo ou com excesso de peso. No caso particular de grandes cirurgias, é indispensável uma monitorização precisa da terapêutica de substituição, através da análise dos parâmetros da coagulação (atividade do fator IX no plasma).

Quando se utiliza um ensaio de coagulação num passo único do tempo de tromboplastina in vitro para a determinação da atividade do fator IX nas amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do fator IX no plasma podem ser significativamente afetados, tanto pelo tipo de reagente de tempo parcial de tromboplastina ativada, como pelo padrão de referência utilizado no ensaio. Esta questão é particularmente importante quando os laboratórios e/ou reagentes utilizados no ensaio são alterados.

##### Posologia

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator IX, da localização e extensão da hemorragia, e do estado clínico do doente.

O número de unidades de fator IX administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais estão relacionadas com o atual padrão da OMS para produtos de fator IX. A atividade do fator IX no plasma é expressa ou em percentagem (relativa ao plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (relativa a um padrão internacional para o fator IX no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator IX é equivalente à quantidade de fator IX existente em 1 ml de plasma humano normal.

##### Tratamento "on demand"

O cálculo da dose necessária de BeneFIX pode basear-se no pressuposto de que uma unidade de atividade de fator IX por kg de peso corporal aumenta o nível de fator IX circulante em média 0,8 UI/dl (intervalo de 0,4 a 1,4 UI/dl) em doentes  $\geq 12$  anos (mais informações na secção 5.2).

A dose necessária é determinada através da fórmula seguinte:

Número de UI de fator IX necessário	=	Peso corporal (kg)	X	Aumento desejado de fator IX (%) ou (UI/dl)	X	Recíproco da recuperação observada
-------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------------------

Exemplo: Para uma recuperação de 0,8 UI/dl, a fórmula é a seguinte:

Número de UI de fator IX necessário	=	Peso corporal (kg)	X	Aumento desejado de fator IX (%) ou (UI/dl)	X	1,3 UI/kg
-------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	-----------

A quantidade a ser administrada e a frequência da administração deverão ser sempre orientadas em função da eficácia clínica de cada caso individual.

No caso de ocorrência dos seguintes episódios hemorrágicos, a atividade de fator IX não deve diminuir para valores inferiores aos níveis de atividade plasmática (em % do normal ou em UI/dl) no período correspondente. O quadro seguinte pode ser usado como orientação da posologia em caso de episódios hemorrágicos e cirurgia:

<b>Grau de hemorragia / Tipo de procedimento cirúrgico</b>	<b>Nível de fator IX necessário (%) ou (UI/dl)</b>	<b>Frequência de administração (horas)/Duração da Terapêutica (dias)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrose na fase inicial, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 – 40	Repetir cada 24 horas. Pelo menos 1 dia até resolução do episódio hemorrágico, avaliado pela dor, ou até se verificar a cicatrização.
Hemartrose mais prolongada, hemorragia muscular ou hematoma	30 – 60	Repetir a perfusão cada 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até resolução da dor e da incapacidade aguda.
Hemorragias com risco de vida	60 – 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas até resolução da situação de risco.
<b>Cirurgia</b>		
Pequena cirurgia: Incluindo extração dentária	30 – 60	Cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até se verificar a cicatrização.
Grande cirurgia	80 - 100 (pré- e pós-operatório)	Repetir a perfusão cada 8 - 24 horas até adequada cicatrização da ferida, seguindo-se, pelo menos, mais 7 dias de terapêutica para manter uma atividade de fator IX entre 30% a 60% (UI/dl).

### Profilaxia

O BeneFIX pode ser administrado na profilaxia a longo prazo de hemorragias em doentes com hemofilia B. Num ensaio clínico sobre profilaxia secundária de rotina, a dose média em doentes previamente tratados (DPT) foi de 40 UI/kg (intervalo de 13 a 78 UI/kg), administrados com intervalos de 3 a 4 dias.

Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de doses mais curtos ou doses mais elevadas.

### População pediátrica

A documentação relativa ao tratamento “*on demand*” e cirurgia em doentes pediátricos com idade inferior a 6 anos tratados com BeneFIX, é limitada.

A dose média ( $\pm$  desvio padrão) para a profilaxia foi de 63,7 ( $\pm$  19,1) UI/kg com intervalos de 3 a 7 dias. Em doentes mais jovens, poderão ser necessários intervalos de administração mais curtos ou doses mais elevadas. O consumo de FIX para profilaxia de rotina em 22 doentes elegíveis foi de 4607 ( $\pm$  1849) UI/kg por ano e de 378 ( $\pm$  152) UI/kg por mês.

Deve realizar-se a monitorização da atividade do fator IX no plasma, como indicado clinicamente, assim como o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos tais como a recuperação e o tempo de semivida, de modo a ajustar a dose conforme apropriado.

#### População idosa

Os estudos clínicos de BeneFIX não incluíram um número suficiente de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Como com qualquer doente a receber BeneFIX, a seleção da dose em doentes idosos deve ser individualizada.

#### Modo de administração

BeneFIX é administrado por perfusão intravenosa após reconstituição do pó liofilizado para solução injetável com solução de cloreto de sódio 0,234% estéril. (ver secção 6.6).

BeneFIX deve ser administrado num débito de perfusão lento. Na maioria dos casos, foi utilizado um débito de perfusão até 4 ml por minuto. O débito de administração deve ser determinado pelo nível de conforto do doente.

Em caso de suspeita de reação de hipersensibilidade que possa estar relacionada com a administração de BeneFIX, o débito de perfusão deve ser diminuído ou interrompido (ver as secções 4.4 e 4.8).

#### Aglutinação de glóbulos vermelhos no tubo/seringa

Tem sido notificado casos de aglutinação de glóbulos vermelhos no tubo/seringa durante a administração do BeneFIX. Não foram notificados acontecimentos adversos associados a esta observação. Para minimizar a possibilidade de aglutinação, é importante limitar a quantidade de sangue que entra no tubo. Não deve entrar sangue na seringa. Se for observada aglutinação de glóbulos vermelhos no tubo/seringa, deve rejeitar-se todo este material (tubos, seringa e solução de BeneFIX) e reiniciar a administração com uma nova embalagem.

#### Perfusão contínua

A administração por perfusão contínua não foi aprovada e não é recomendada (ver também as secções 4.4 e 6.6).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reação alérgica conhecida às proteínas de hamster.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Os doentes podem afixar um dos rótulos destacáveis do frasco para injetáveis no seu diário para documentar o número de lote ou para notificar quaisquer efeitos indesejáveis.

#### Hipersensibilidade

É possível que ocorram reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com BeneFIX. O produto contém vestígios de proteínas de hamster. Ocorreram reações anafiláticas/anafilactoides com potencial perigo de vida com produtos do fator IX, incluindo o BeneFIX. Se ocorrer algum sintoma de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a interromper imediatamente o uso do medicamento e a contactar um médico. O doente deve ser informado dos sinais iniciais de hipersensibilidade incluindo dificuldade respiratória, falta de ar, edema, urticária, urticária

generalizada, prurido, sensação de aperto torácico, broncoespasmo, laringoespasmo, respiração ruidosa, hipotensão, visão turva e anafilaxia.

Em alguns casos, estas reações evoluíram para anafilaxia grave. Em caso de choque, os atuais padrões clínicos para o tratamento de choque devem ser observados. Em caso de reações alérgicas graves, medidas hemostáticas alternativas devem ser consideradas.

#### Inibidores

É pouco frequente a ocorrência de inibidores em doentes previamente tratados (DPT) a receber produtos contendo o fator IX. Uma vez que durante os estudos clínicos um DPT tratado com BeneFIX desenvolveu um inibidor associado a uma resposta baixa clinicamente relevante, e como a experiência sobre a antigenicidade do fator IX recombinante é ainda limitada, os doentes a receber tratamento com BeneFIX deverão ser cuidadosamente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de inibidores do fator IX, os quais deverão ser quantificados em Unidades Bethesda através de ensaios biológicos apropriados.

Foram publicados casos que revelam uma correlação entre a ocorrência de inibidores do fator IX e reações alérgicas. Assim, deve avaliar-se a presença de inibidores nos doentes que apresentam reações alérgicas. É de salientar que os doentes com inibidores do fator IX podem apresentar um aumento do risco de anafilaxia em caso de exposição subsequente ao fator IX. Informação preliminar sugere que pode existir uma relação entre a presença de mutações de deleção major no gene do fator IX dos doentes e um aumento do risco de formação de inibidores e de reações agudas de hipersensibilidade. Os doentes que reconhecidamente possuem mutações de deleção major no gene do fator IX devem ser observados cuidadosamente em relação a sinais e sintomas de reações agudas de hipersensibilidade, particularmente durante as fases iniciais de exposição ao produto.

Devido ao risco de ocorrência de reações alérgicas com os concentrados de fator IX, as administrações iniciais de fator IX devem, de acordo com a opinião do médico assistente, ser realizadas sob vigilância clínica num local onde seja possível obter a adequada assistência médica em caso de ocorrência de reações alérgicas.

#### Trombose

Apesar do BeneFIX ser constituído apenas por fator IX, deve ser reconhecido o risco de trombose e de coagulação intravascular disseminada. Uma vez que o uso de concentrados de complexo de fator IX tem sido historicamente associado ao desenvolvimento de complicações tromboembólicas, o uso de produtos contendo fator IX pode ser potencialmente perigoso em doentes com sinais de fibrinólise e em doentes com coagulação intravascular disseminada. Devido ao risco potencial de complicações trombóticas, deve iniciar-se uma supervisão clínica relativamente aos sinais precoces de coagulopatia trombótica e de consumo, através de ensaios biológicos adequados, quando se administrar este produto a doentes com doença hepática, doentes em pós-operatório, recém-nascidos, ou doentes em risco de fenómenos trombóticos ou coagulação intravascular disseminada. Em cada uma destas situações, o benefício do tratamento com BeneFIX deve ser avaliado tendo em conta o risco deste tipo de complicações.

A segurança e eficácia da administração de BeneFIX por perfusão contínua não foram estabelecidas (ver também as secções 4.2 e 4.8). Após a comercialização foram notificados casos de acontecimentos trombóticos, incluindo síndrome da veia cava superior (SVC) com perigo de vida em recém-nascidos em estado crítico, durante a administração por perfusão contínua de BeneFIX através de um cateter venoso central (ver também a secção 4.8).

#### Acontecimentos cardiovasculares

Em doentes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapêutica de substituição com FIX poderá aumentar o risco cardiovascular.

#### Síndrome Nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica no seguimento de tentativas de indução de tolerância imunológica em doentes com hemofilia B apresentando inibidores do fator IX e antecedentes de

reação alérgica. A segurança e eficácia da utilização de BeneFIX na indução de tolerância imunológica não foram estabelecidas.

#### Populações especiais

Não foram obtidos resultados suficientes nos estudos clínicos sobre o tratamento de doentes previamente não tratados (DPNT) com BeneFIX.

#### Teor de sódio

Após reconstituição, BeneFIX contém 0,2 mmol (4,6 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Dependendo do peso corporal do doente e da posologia de BeneFIX, os doentes podem receber múltiplos frascos para injetáveis. Isto deve ser considerado se o doente estiver a fazer uma dieta com baixo teor em sal.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram notificadas quaisquer interações entre produtos de fator IX de coagulação humano (rDNA) e outros medicamentos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Não foram realizados estudos de reprodução animal com o fator IX. Uma vez que a hemofilia B ocorre raramente em mulheres, não existe experiência relativamente à utilização de fator IX durante a gravidez e o aleitamento. Assim, o fator IX deve ser utilizado durante a gravidez e aleitamento apenas se claramente indicado.

O efeito de BeneFIX na fertilidade não foi estabelecido.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de BeneFIX na capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações alérgicas ou de hipersensibilidade (que podem incluir angioedema, sensação de ardor e de picadas no local da perfusão, arrepios, afrontamentos, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, irrequietude, taquicardia, aperto torácico, formigueiro, vômitos, pieira) que podem, em alguns casos, evoluir para anafilaxia grave (incluindo choque). Em alguns casos estas reações evoluíram para anafilaxia grave, tendo ocorrido em estreita associação temporal com o desenvolvimento de inibidores do fator IX (ver também secção 4.4). Foram notificados casos de síndrome nefrótica no seguimento de tentativas de indução de tolerância imunológica em doentes com hemofilia B que apresentavam inibidores do fator IX e antecedentes de reação alérgica.

São raras as observações de desenvolvimento de anticorpos para proteínas de hamster com reações de hipersensibilidade associadas.

Os doentes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator IX. Se ocorrerem esses inibidores, a condição poderá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Nestes casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

Existe um risco potencial de ocorrência de episódios trombembólicos no seguimento da administração de produtos de fator IX, ver secção 4.4.

#### Lista tabular das reações adversas

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA (SOC e Nível de Termo com Preferência). As frequências foram avaliadas de

acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). A tabela apresenta as reações adversas notificadas nos estudos clínicos de doentes previamente tratados e identificadas durante a utilização pós comercialização. Estas frequências baseiam-se em todos os acontecimentos adversos emergentes do tratamento de causalidade em estudos clínicos combinados com 224 doentes.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas segundo uma ordem decrescente de gravidade.

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frequentes (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Pouco frequentes (<math>\geq 1/1.000, &lt; 1/100</math>)</b>	<b>Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b>
Infeções e infestações			Celulite no local da perfusão <sup>a</sup>	
Doenças do sangue e do sistema linfático			Inibição de factor IX <sup>b</sup>	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade <sup>c</sup>		Reação anafilática*
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia <sup>d</sup>	Tonturas; disgeusia	Sonolência; tremor	
Afeções oculares			Insuficiência visual <sup>e</sup>	
Cardiopatias			Taquicardia <sup>f</sup>	
Vasculopatias		Flebite; afrontamento <sup>g</sup>	Hipotensão <sup>h</sup>	Síndrome de veia cava superior <sup>i</sup> *; trombose venosa profunda*; trombose*; tromboflebite*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse <sup>j</sup>			
Doenças gastrointestinais		Vómitos; náuseas		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea <sup>k</sup> ; urticária		
Doenças renais e urinárias			Enfarte renal <sup>l</sup>	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Mal-estar torácico <sup>o</sup> ; reação no local da perfusão <sup>n</sup> ; dor no local da perfusão <sup>m</sup>		Resposta terapêutica inadequada*
Exames complementares de diagnóstico				Recuperação do fator IX inadequada <sup>p</sup> . *

\* RAM identificadas pós comercialização  
<sup>a</sup> incluindo celulite  
<sup>b</sup> formação de inibidores transitórios de baixo título  
<sup>c</sup> incluindo hipersensibilidade medicamentosa, angioedema, broncospasmo, pieira, dispneia e laringospasmo  
<sup>d</sup> incluindo enxaqueca, cefaleia sinusal  
<sup>e</sup> incluindo escotoma cintilante e visão turva  
<sup>f</sup> incluindo frequência cardíaca aumentada, taquicardia sinusal  
<sup>g</sup> incluindo rubor quente, sensação de calor e calor cutâneo



Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000, < 1/100)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
<sup>h</sup> incluindo tensão arterial diminuída <sup>i</sup> síndrome de veia cava superior (VCS) em recém-nascidos em estado grave, enquanto recebem perfusão contínua de BeneFIX através de um cateter venoso central <sup>j</sup> incluindo tosse produtiva <sup>k</sup> incluindo erupção cutânea maculosa, exantema papuloso, erupção cutânea maculopapulosa <sup>l</sup> desenvolvido num doente com anticorpo-positivo de hepatite C, 12 dias após uma dose de BeneFIX devido a um episódio hemorrágico <sup>m</sup> incluindo dor no local da injeção, desconforto no local da perfusão <sup>n</sup> incluindo prurido no local da perfusão, eritema no local da perfusão <sup>o</sup> incluindo dor torácica e aperto torácico <sup>p</sup> Este é um termo literal. Não foi obtido um PT MedDRA 17.1.				

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Reações de hipersensibilidade/alérgicas

Caso haja suspeita de reação de hipersensibilidade que possa estar relacionada com a administração de BeneFIX, ver secções 4.2 e 4.4.

##### Formação de inibidores

Foi detetada a presença de inibidores associados a uma baixa resposta clinicamente relevante em 1 de 65 doentes tratados com BeneFIX (incluindo 9 doentes que participaram apenas no estudo efetuado em doentes submetidos a cirurgia), e que foram previamente tratados com produtos derivados do plasma. Foi possível a este doente continuar o tratamento com BeneFIX sem aumento anamnésico de inibidores ou anafilaxia (ver secção 4.4).

##### População pediátrica

Podem surgir reações alérgicas mais frequentemente nas crianças do que nos adultos.

Não existem dados suficientes para fornecer informação sobre a incidência de inibidores em DPNT (ver também a secção 5.1).

##### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

Não foram notificados quaisquer sintomas de sobredosagem com produtos de fator IX de coagulação recombinante.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, fator IX de coagulação sanguínea ; Código ATC: B02BD04

##### Mecanismo de ação

BeneFIX contém o fator IX de coagulação recombinante (nonacog alfa). O fator IX de coagulação recombinante é uma glicoproteína de cadeia simples, com uma massa molecular aproximada de 55.000

Daltons, membro da família das serina-proteases dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. O fator IX de coagulação recombinante, é um produto terapêutico proteico com base na tecnologia do DNA recombinante, que tem características estruturais e funcionais comparáveis às do fator IX endógeno. O fator IX é ativado pelo complexo do fator VII/fator tecidual na via extrínseca, e pelo fator XIa da via intrínseca da coagulação. O fator IX ativado, em combinação com o fator VIII ativado, ativa o fator X, o que resulta por fim na conversão da protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogénio em fibrina e pode ser formado o coágulo. A atividade do fator IX é muito reduzida ou ausente em doentes com hemofilia B e pode ser necessária uma terapêutica substitutiva.

### Efeitos farmacodinâmicos

A hemofilia B é uma doença hereditária, associada aos cromossomas sexuais, que afeta a coagulação do sangue devido à diminuição dos níveis de fator IX e resulta em hemorragia profusa dos ligamentos, músculos ou órgãos internos, de forma espontânea ou como resultado de um trauma acidental ou cirúrgico. Através de terapêutica de substituição, os níveis plasmáticos de fator IX são aumentados, permitindo deste modo uma correção temporária da deficiência do fator e correção das tendências hemorrágicas.

### População pediátrica

A análise da eficácia no estudo 3090A1-301-WW baseou-se em 22 indivíduos pediátricos elegíveis em regime profilático, incluindo 4 doentes “*on demand*” que passaram para profilaxia passado pouco tempo. Dois doentes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos (circuncisão e inserção de cateter *port-a-cath*). A análise da segurança de 25 doentes elegíveis refletiu um perfil de segurança, tal como esperado. O único acontecimento adverso grave documentado relacionado com o BeneFIX foi notificado pelo único DPNT incluído no estudo, que apresentou hipersensibilidade e desenvolvimento de inibidores.

Em dois estudos abertos, constatou-se ser segura a administração de 100 UI/kg uma vez por semana de BeneFIX. Contudo, a semivida do medicamento (ver secção 5.2) e os dados limitados do estudo de farmacocinética para o regime “uma vez por semana” não permitem recomendar este regime, em geral, para a profilaxia a longo prazo em doentes com hemofilia B grave.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Num estudo de farmacocinética cruzado e aleatorizado, BeneFIX reconstituído com solução de cloreto de sódio a 0,234% demonstrou ser farmacocineticamente equivalente ao BeneFIX anteriormente comercializado (reconstituído com água estéril) em 24 doentes ( $\geq 12$  anos) previamente tratados com uma dose de 75 UI/kg. Adicionalmente, os parâmetros farmacocinéticos foram seguidos em 23 dos mesmos doentes, após administração repetida de BeneFIX durante seis meses, tendo-se constatado que permaneciam inalterados em comparação com os obtidos na avaliação inicial. No Quadro 1 é apresentado um resumo dos dados farmacocinéticos.

<b>Quadro 1. Estimativa dos parâmetros farmacocinéticos para o BeneFIX (75 UI/kg) no início e no Mês 6 do estudo em doentes com hemofilia B previamente tratados</b>		
Parâmetro	Início do estudo n = 24 Média ± DP	Mês 6 n = 23 Média ± DP
$C_{max}$ (UI/dl)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
$AUC_{\infty}$ (UI·h/dl)	940 ± 237	923 ± 205
$t_{1/2}$ (h)	22,4 ± 5,3	23,8 ± 6,5
CL (ml/h/kg)	8,47 ± 2,12	8,54 ± 2,04
Recuperação (UI/dl por UI/kg)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18
Abreviaturas: $AUC_{\infty}$ = área sob a curva da concentração plasmática-tempo desde o tempo zero até ao infinito; $C_{max}$ = concentração máxima; $t_{1/2}$ = semivida da eliminação plasmática; CL = depuração; DP = desvio padrão.		

Desenvolveu-se um modelo farmacocinético populacional utilizando dados recolhidos em 73 doentes com idades entre os 7 meses e os 60 anos. Os parâmetros estimados utilizando o modelo

bicompartmental final são apresentados no Quadro 2. Os bebês e as crianças apresentaram uma depuração mais elevada, um maior volume de distribuição, uma semivida mais curta e uma recuperação mais lenta do que os adolescentes e adultos. A fase terminal não foi abrangida com precisão por falta de dados para além das 24 horas em indivíduos pediátricos < 6 anos de idade.

<b>Quadro 2. Média ± DP Parâmetros farmacocinéticos baseados em estimativas de Bayes individuais a partir de uma análise farmacocinética populacional</b>					
Grupo Etário (anos)	Bebês <2	Crianças 2 a < 6	Crianças 6 a < 12	Adolescentes 12 a < 18	Adultos 18 a 60
Número de indivíduos	7	16	1	19	30
Depuração (ml/h/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
Semivida Eliminação (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Recuperação (UI/dl por UI/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de genotoxicidade.

Não foram realizadas quaisquer investigações sobre carcinogênese, diminuição de fertilidade ou desenvolvimento do feto.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Pó

Sacarose

Glicina

L-histidina

Polissorbato 80

#### Solvente

Solução de cloreto de sódio

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos. Apenas deve ser utilizado o sistema de perfusão fornecido com o medicamento. O tratamento pode falhar como consequência da adsorção do fator IX de coagulação humano às superfícies internas de alguns equipamentos de perfusão.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

O produto reconstituído não contém conservante e deve ser utilizado de imediato, mas em não mais que 3 horas após reconstituição. Demonstrou-se estabilidade química e física em utilização durante 3 horas a temperaturas até 25°C.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI pó e solvente para solução injetável  
BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI de pó num frasco para injetáveis de 10 ml (vidro tipo 1) com uma tampa (clorobutil) e um selo destacável (alumínio) e 5 ml de solvente límpido e incolor numa seringa pré-cheia (vidro tipo 1) com um êmbolo (bromobutil), uma ponta (bromobutil) e um adaptador estéril para frasco para injetáveis, dispositivo para reconstituição, um sistema de perfusão estéril, duas compressas com álcool, um emplastro e uma compressa de gaze.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

BeneFIX é administrado por perfusão intravenosa após reconstituição do pó liofilizado para uso injetável com o solvente fornecido (solução de cloreto de sódio 0,234% p/v) na seringa pré-cheia (ver também secção 3 do Folheto Informativo para instruções de reconstituição).

BeneFIX, quando reconstituído, contém polissorbato 80, que se sabe aumentar a taxa de extração do di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) do cloreto de polivinilo (PVC). Deve ter-se este facto em consideração durante a preparação e a administração de BeneFIX. É importante que se sigam rigorosamente as recomendações da secção 4.2.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Uma vez que a utilização de BeneFIX por perfusão contínua não foi avaliada, BeneFIX não deve ser misturado com soluções para perfusão ou ser administrado sob gotejamento.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27 de agosto de 1997  
Data da última renovação: 20 de julho de 2012

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

BeneFIX 250 UI pó e solvente para solução injetável

BeneFIX 500 UI pó e solvente para solução injetável

BeneFIX 1000 UI pó e solvente para solução injetável

BeneFIX 1500 UI pó e solvente para solução injetável

BeneFIX 2000 UI pó e solvente para solução injetável

BeneFIX 3000 UI pó e solvente para solução injetável

nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante)

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 frasco para injetáveis: 250 UI de nonacog alfa (aprox. 50 UI/ml após reconstituição).

1 frasco para injetáveis: 500 UI de nonacog alfa (aprox. 100 UI/ml após reconstituição).

1 frasco para injetáveis: 1000 UI de nonacog alfa (aprox. 200 UI/ml após reconstituição).

1 frasco para injetáveis: 1500 UI de nonacog alfa (aprox. 300 UI/ml após reconstituição).

1 frasco para injetáveis: 2000 UI de nonacog alfa (aprox. 400 UI/ml após reconstituição).

1 frasco para injetáveis: 3000 UI de nonacog alfa (aprox. 600 UI/ml após reconstituição).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Sacarose, glicina, L-histidina, cloreto de sódio, polissorbato 80.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis com 250 UI de nonacog alfa

1 frasco para injetáveis com 500 UI de nonacog alfa

1 frasco para injetáveis com 1000 UI de nonacog alfa

1 frasco para injetáveis com 1500 UI de nonacog alfa

1 frasco para injetáveis com 2000 UI de nonacog alfa

1 frasco para injetáveis com 3000 UI de nonacog alfa

1 seringa pré-cheia com 5 ml de solvente

1 dispositivo de reconstituição estéril para adaptar ao frasco para injetáveis

1 sistema de perfusão estéril

2 compressas com álcool  
1 emplastro  
1 compressa de gaze

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa. Para administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Para a reconstituição utilizar apenas a seringa pré-cheia de solvente fornecida na embalagem.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP  
Utilizar imediatamente ou no prazo de 3 horas após reconstituição.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

BeneFIX 250 UI pó para solução injetável

BeneFIX 500 UI pó para solução injetável

BeneFIX 1000 UI pó para solução injetável

BeneFIX 1500 UI pó para solução injetável

BeneFIX 2000 UI pó para solução injetável

BeneFIX 3000 UI pó para solução injetável

nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante)  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração única.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

Ver parte frontal do rótulo (Lot, EXP)

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

250 UI

500 UI

1000 UI

1500 UI

2000 UI

3000 UI

## **6. OUTROS**

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não congelar.

Para a reconstituição utilizar apenas a seringa pré-cheia fornecida na embalagem.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA DE SOLVENTE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para BeneFIX

Para via intravenosa.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Usar todo o conteúdo.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

Pfizer Europe MA EEIG

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Contém 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio 0,234%

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**BeneFIX 250 UI pó e solvente para solução injetável**  
**BeneFIX 500 UI pó e solvente para solução injetável**  
**BeneFIX 1000 UI pó e solvente para solução injetável**  
**BeneFIX 1500 UI pó e solvente para solução injetável**  
**BeneFIX 2000 UI pó e solvente para solução injetável**  
**BeneFIX 3000 UI pó e solvente para solução injetável**  
nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante)

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é BeneFIX e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar BeneFIX
3. Como utilizar BeneFIX
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar BeneFIX
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é BeneFIX e para que é utilizado**

BeneFIX é um fator IX de coagulação injetável (coagulante) produzido por tecnologia recombinante de ADN. A substância ativa do BeneFIX é nonacog alfa. As pessoas que nascem com hemofilia B (doença de Christmas) não têm fator IX suficiente para controlar a hemorragia. BeneFIX atua substituindo o fator IX nos doentes com hemofilia B para permitir a coagulação do seu sangue.

BeneFIX é usado para o tratamento e prevenção da hemorragia em doentes com hemofilia B (deficiência congénita de fator IX) em todas as faixas etárias.

### **2. O que precisa de saber antes de utilizar BeneFIX**

#### **Não utilize BeneFIX**

- se tem alergia ao nonacog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia às proteínas de hamster.

#### **Advertências e precauções**

- Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar BeneFIX.
- Consulte imediatamente o seu médico se a hemorragia não estancar como esperado.
- É possível a ocorrência de reações alérgicas. O produto pode conter vestígios de proteínas de hamster (ver “Não utilize BeneFIX”). Ocorreram reações anafiláticas com potencial perigo de

vida (reações alérgicas graves) com produtos contendo fator IX, incluindo o BeneFIX. Os sinais precoces de reações alérgicas incluem dificuldade em respirar, falta de ar, edema, urticária, comichão, urticária generalizada, sensação de aperto no peito, respiração ruidosa, pressão arterial baixa, visão turva e anafilaxia (reação alérgica grave que pode causar dificuldade em engolir e/ou respirar e vermelhidão ou inchaço da face e/ou mãos).

- Se ocorrer alguma reação alérgica ou do tipo anafilático, **deve ser imediatamente interrompida a perfusão e deve contactar o seu médico ou procurar imediatamente assistência de serviços de emergência médica.** Em caso de reações alérgicas graves, deverá ser considerada terapêutica alternativa.
- É pouco frequente a ocorrência de anticorpos com atividade neutralizante (inibidores) em doentes que tenham recebido tratamento prévio com medicamentos contendo fator IX. No entanto, tal como acontece com todos os medicamentos com fator IX, deve ser cuidadosamente monitorizado para o desenvolvimento de inibidores para o fator IX, enquanto está em tratamento com BeneFIX.
- Pesquisas têm demonstrado uma ligação entre a ocorrência de inibidores do fator IX e reações alérgicas. Assim, se ocorrerem reações alérgicas tais como as descritas acima, deve ser analisado para a presença de inibidores. É de salientar que os doentes com inibidores do fator IX podem ter um risco aumentado de ocorrência de anafilaxia durante um tratamento futuro com BeneFIX.
- A produção de fator IX no organismo é controlada pelo gene do fator IX. Os doentes que apresentem mutações específicas no seu gene do fator IX, tais como deleção *major*, podem ter uma maior probabilidade de desenvolver inibidores do fator IX e/ou sofrerem reações alérgicas. Desta forma, caso saiba que possui esta mutação, o seu médico poderá monitorizá-lo cuidadosamente relativamente a sinais de uma reação alérgica, em particular quando iniciar o tratamento com BeneFIX.
- Devido ao risco de ocorrência de reações alérgicas com o fator IX, as administrações iniciais de BeneFIX devem ser realizadas sob vigilância médica num local onde seja possível obter assistência médica adequada em caso de ocorrência de reações alérgicas.
- Mesmo na ausência de inibidores do fator IX, podem ser necessárias doses mais elevadas de BeneFIX do que as necessárias para outro produto de fator IX derivado do plasma, que tenha utilizado anteriormente. Por esta razão, tem de se efetuar uma monitorização apertada para a atividade do fator IX no plasma (que mede a capacidade do seu sangue em formar coágulos), para ajustar adequadamente as doses. Caso a hemorragia não seja controlada com a dose recomendada, contacte o seu médico.
- Se sofre de doença do fígado ou do coração, ou se foi recentemente submetido a uma cirurgia, existe um aumento do risco de complicações com a coagulação do sangue.
- Foi notificada uma disfunção renal (síndrome nefrótica) após administração de doses elevadas de fator IX derivado do plasma em doentes com hemofilia B apresentando inibidores do fator IX e antecedentes de reação alérgica.
- Não foram obtidos resultados suficientes nos estudos clínicos sobre o tratamento de doentes não tratados previamente (doentes que nunca tinham recebido uma perfusão de fator IX) com BeneFIX.
- É recomendado que, sempre que utilize BeneFIX, registre o nome e o número do lote do produto. Pode colar no seu diário uma das etiquetas destacáveis presentes no frasco para registar o número do lote ou para comunicar quaisquer efeitos indesejáveis que possam surgir.

## **Outros medicamentos e BeneFIX**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

## **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, apenas deverá usar BeneFIX segundo as instruções específicas do seu médico. Não se sabe se BeneFIX pode causar lesões no feto, quando administrado à mulher grávida. O seu médico pode aconselhá-la a parar o tratamento com BeneFIX se estiver a amamentar ou se ficar grávida.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

BeneFIX não tem qualquer influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

## **BeneFIX contém sódio**

Após reconstituição, BeneFIX contém 0,2 mmol (4,6 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Contudo, dependendo do seu peso corporal e da sua dose de BeneFIX, poderá receber múltiplos frascos para injetáveis. Isto deve ser considerado se estiver a fazer uma dieta com baixo teor em sal.

## **3. Como utilizar BeneFIX**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico decidirá a dose de BeneFIX que lhe será administrada. Esta dose e duração da terapêutica dependerão das suas necessidades individuais em terapêutica de substituição de fator IX e da rapidez com que o seu corpo utiliza o fator IX, os quais devem ser analisados regularmente. Pode notar uma diferença na dose que está a receber caso esteja a mudar de um fator IX derivado do plasma para o BeneFIX.

O seu médico pode decidir alterar a dose de BeneFIX que está a receber durante o seu tratamento.

## **Reconstituição e administração**

Os procedimentos abaixo indicados são fornecidos como orientações gerais para a reconstituição e administração do BeneFIX. Os doentes deverão seguir os procedimentos específicos de punção venosa fornecidos pelos seus médicos.

BeneFIX é administrado por perfusão intravenosa (IV) após reconstituição do pó para injeção com o solvente (uma solução de cloreto de sódio (sal)) fornecido na seringa pré-cheia.

Lave sempre as suas mãos antes de realizar os procedimentos seguintes. Durante o procedimento de reconstituição deverá ser usada uma técnica asséptica (limpa e sem germes).

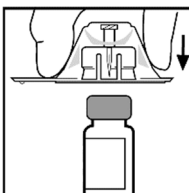
## **Reconstituição:**

BeneFIX será administrado por perfusão intravenosa (IV) após reconstituição com solvente injetável estéril.

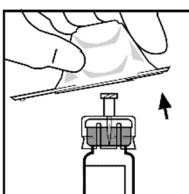
1. Deixe que o frasco do liofilizado de BeneFIX e a seringa pré-cheia atinjam a temperatura ambiente.
2. Retire a proteção de plástico do frasco para injetáveis de BeneFIX, para expor a parte central da tampa de borracha.



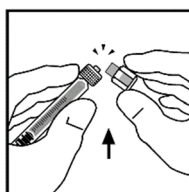
3. Limpe a tampa do frasco para injetáveis com uma compressa com álcool fornecida ou use outra solução antisséptica e deixe secar. Após limpar, não tocar na tampa de borracha com as mãos nem permitir que esta toque em qualquer superfície.
4. Retire a cobertura da embalagem de plástico transparente que contém o adaptador para o frasco para injetáveis. Não retirar o adaptador da embalagem.
5. Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana. Segurar a embalagem com o adaptador e colocar o adaptador sobre o frasco para injetáveis. Pressionar firmemente a embalagem para baixo até que o adaptador encaixe no topo do frasco para injetáveis, com o perfurador do adaptador a penetrar a tampa do frasco para injetáveis.



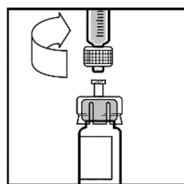
6. Retire e rejeite a embalagem do adaptador.



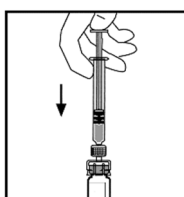
7. Adapte o êmbolo à seringa de solvente empurrando e rodando firmemente.
8. Quebre a tampa protetora de plástico da extremidade da seringa de solvente através da rutura da perfuração da tampa. Para tal, dobre a tampa para cima e para baixo até que a perfuração seja quebrada. Não toque no interior da tampa nem na extremidade da seringa. A tampa pode necessitar de ser recolocada (se o BeneFIX reconstituído não for administrado imediatamente), pelo que deve ser colocada de parte e voltada para cima.



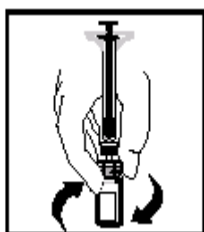
9. Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana. Adaptar a seringa de solvente ao adaptador do frasco para injetáveis inserindo a extremidade da seringa na abertura do adaptador, empurrando e rodando firmemente a seringa no sentido dos ponteiros do relógio até a conexão estar segura.



10. Empurre lentamente o êmbolo para injetar todo o solvente para dentro do frasco para injetáveis de BeneFIX.



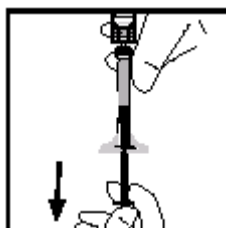
11. Com a seringa ainda colocada no adaptador, rode suavemente o frasco para injetáveis até que o pó se dissolva.



12. Antes da administração a solução final deve ser inspecionada visualmente para a presença de pequenas partículas. A solução deve ter um aspeto límpido e incolor.

Nota: Se utiliza mais do que um frasco de BeneFIX por perfusão, cada frasco para injetáveis deverá ser reconstituído de acordo com as instruções anteriores. A seringa de solvente deverá ser removida, deixando ficar o adaptador para frasco para injetáveis e poderá utilizar-se uma seringa maior com fecho do tipo *luer lock* (um dispositivo que faz a ligação entre a seringa e o frasco para injetáveis) para retirar o conteúdo reconstituído de cada um dos frascos individuais.

13. Inverta o frasco para injetáveis, garantindo que o êmbolo da seringa continua completamente pressionado. Lentamente retire toda a solução para dentro da seringa.



14. Retire a seringa do adaptador para o frasco para injetáveis puxando e rodando lentamente a seringa no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. Rejeite o frasco para injetáveis com o adaptador.

Nota: Se a solução não se destinar a ser utilizada de imediato, a tampa protetora da seringa deve ser cuidadosamente recolocada. Não toque na extremidade da seringa ou no interior da tampa protetora.

BeneFIX deve ser administrado imediatamente ou no período de 3 horas após a reconstituição. A solução reconstituída pode ser conservada à temperatura ambiente antes da administração.

#### **Administração (Injeção Intravenosa):**

BeneFIX deve ser administrado utilizando a seringa pré-cheia de solvente fornecida ou uma única seringa estéril descartável plástica com fecho do tipo *luer lock*. Adicionalmente, a solução deve ser retirada do frasco para injetáveis utilizando o adaptador para o frasco.

BeneFIX deve ser administrado por via intravenosa ao longo de vários minutos. O seu médico poderá alterar o seu débito de perfusão recomendado para tornar a perfusão mais confortável.

Tem sido comunicado casos de aglomeração (aglutinação) de glóbulos vermelhos no tubo/seringa durante a administração do BeneFIX. Não foram comunicados efeitos indesejáveis associados a esta observação. Para minimizar a possibilidade de aglutinação, é importante limitar a quantidade de sangue que entra no tubo. Não deve entrar sangue na seringa. Se for observada aglomeração de glóbulos vermelhos no tubo/seringa, elimine todo este material (tubos, seringa e solução de BeneFIX) e reinicie a administração com uma nova embalagem.

Uma vez que a utilização de BeneFIX por perfusão contínua (gota a gota) não foi avaliada, BeneFIX não deve ser misturado com soluções para perfusão ou administrado sob gotejamento.

Por favor elimine qualquer porção de solução não usada, frascos vazios e agulhas e seringas usadas para um recipiente adequado de eliminação de resíduos, pois estes podem lesar alguém se não forem adequadamente manipulados.

#### **Se utilizar mais BeneFIX do que deveria**

Consulte imediatamente o seu médico se injetar uma quantidade de BeneFIX superior à recomendada pelo seu médico.

#### **Se parar de utilizar BeneFIX**

Não pare de utilizar BeneFIX sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Reações de hipersensibilidade/alérgicas**

É possível que surjam reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com BeneFIX. Estas reações podem incluir inchaço do rosto ou garganta, sensação de ardor e de picadas no local da perfusão, arrepios, afrontamentos, comichão, dor de cabeça, urticária, pressão arterial baixa, letargia, náuseas, inquietude, ritmo cardíaco acelerado, aperto no peito, formigueiro, vômitos, pieira. Em alguns casos estas reações evoluíram para anafilaxia grave. As reações alérgicas podem ocorrer juntamente com o desenvolvimento de inibidores do fator IX (ver também "Advertências e precauções").

Estas reações apresentam um potencial perigo de vida. Se ocorrerem reações alérgicas/anafiláticas, **a perfusão deve ser imediatamente interrompida e deve contactar o seu médico ou procurar imediatamente assistência de serviços de emergência médica**. O tratamento necessário depende da natureza e gravidade dos efeitos indesejáveis (ver também "Advertências e precauções").

### **Desenvolvimento de inibidores**

Os doentes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator IX. Um sinal da ocorrência de formação desses inibidores poderá ser o aumento da quantidade de BeneFIX geralmente necessária para tratar a hemorragia e/ou hemorragia continuada após o tratamento. Nestes casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia. O seu médico poderá querer monitorizá-lo para o desenvolvimento de inibidores (ver "Advertências e precauções").

Foi notificado o aparecimento de uma disfunção renal após a administração de doses elevadas de fator IX derivado do plasma, com a finalidade de induzir tolerância imunológica em doentes com hemofilia B com inibidores do fator IX e antecedentes de reações alérgicas (ver também "Advertências e precauções").

### **Acontecimentos trombóticos**

BeneFIX pode aumentar o risco de trombose (coagulação do sangue alterada) no seu corpo, se tiver fatores de risco para desenvolver coágulos sanguíneos, incluindo um cateter venoso colocado no interior do corpo. Foram comunicados casos graves de coagulação do sangue, incluindo coágulos sanguíneos que podem pôr a vida em risco em recém-nascidos em estado crítico, durante a perfusão contínua de BeneFIX através de cateter venoso central. Foram também comunicados casos de tromboflebite periférica (dor e vermelhidão das veias) e de trombose venosa profunda (coágulos nas extremidades). Na maioria destes casos, BeneFIX foi administrado por perfusão contínua, que não é um modo de administração aprovado.

### **Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 indivíduos)

- Dor de cabeça
- Tosse
- Febre

### **Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em 10 indivíduos)

- Hipersensibilidade/reações alérgicas
- Tonturas, paladar alterado
- Flebite (dor e vermelhidão nas veias), afrontamentos
- Vômitos, náuseas
- Erupção na pele, urticária
- Desconforto no peito (incluindo dor torácica)
- Reação no local de perfusão (incluindo comichão e vermelhidão no local de perfusão), dor no local de infusão e mal-estar

### **Efeitos indesejáveis pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 indivíduos)

- Desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores)
- Celulite no local de perfusão (dor e vermelhidão da pele)
- Sonolência, tremores
- Compromisso visual (incluindo visão turva, aparecimento de manchas/brilho)
- Ritmo cardíaco acelerado, pressão arterial baixa
- Enfarte renal (interrupção do fornecimento de sangue para o rim)

**Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- Reação anafilática
- Acontecimentos trombóticos (coágulos de sangue anormais)
- Ausência de resposta ao tratamento (insucesso na paragem ou prevenção de episódios hemorrágicos)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar BeneFIX**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

BeneFIX tem de ser conservado a temperatura inferior a 30°C e tem de ser usado até ao prazo de validade impressa no rótulo.

Não congelar de forma a evitar danos na seringa pré-cheia.

Utilizar o produto reconstituído imediatamente ou no período de 3 horas após reconstituição.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução não está límpida e incolor.

Para a reconstituição utilizar apenas a seringa pré-cheia fornecida na embalagem. Outras seringas estéreis descartáveis podem ser utilizadas para a administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de BeneFIX**

- A substância ativa é o nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Cada frasco de BeneFIX contém, nominalmente, 250, 500, 1000, 1500, 2000 ou 3000 UI de nonacog alfa.
- Os outros componentes são sacarose, glicina, L-histidina, polissorbato 80. Também é fornecido um solvente (solução de cloreto de sódio 0,234%) para reconstituição.
- Após reconstituição com o solvente fornecido (solução de cloreto de sódio 0,234%), cada frasco para injetáveis contém 50, 100, 200, 300, 400 ou 600 UI/ml (ver Quadro 1).



Quadro 1. Dosagem de BeneFIX por ml de solução preparada

<b>Quantidade de BeneFIX por Frasco para injetáveis</b>	<b>Quantidade de BeneFIX por 1 ml de solução injetável preparada</b>
250 UI	50 UI
500 UI	100 UI
1000 UI	200 UI
1500 UI	300 UI
2000 UI	400 UI
3000 UI	600 UI

### **Qual o aspeto de BeneFIX e conteúdo da embalagem**

BeneFIX é fornecido como um pó para injetável num frasco de vidro e um solvente em seringa pré-cheia.

O conteúdo da embalagem é:

- um frasco para injetáveis de pó BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 ou 3000 UI
- uma seringa pré-cheia de solvente, 5 ml de solução injetável estéril de cloreto de sódio 0,234% para reconstituição, com um êmbolo
- um dispositivo de reconstituição estéril para adaptar ao frasco para injetáveis
- um sistema de perfusão estéril
- duas compressas com álcool
- um emplastro
- uma compressa de gaze

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 6785800

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.