

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BeneFIX 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
BeneFIX 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
BeneFIX 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
BeneFIX 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
BeneFIX 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
BeneFIX 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

BeneFIX 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá liekovka obsahuje nominálne 250 IU nonakogu alfa (rekombinantný koagulačný faktor IX). Po rekonštitúcii s priloženým 5 ml (0,234 %) roztokom chloridu sodného na injekciu, každý ml roztoku obsahuje približne 50 IU nonakogu alfa.

BeneFIX 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá liekovka obsahuje nominálne 500 IU nonakogu alfa (rekombinantný koagulačný faktor IX). Po rekonštitúcii s priloženým 5 ml (0,234 %) roztokom chloridu sodného na injekciu, každý ml roztoku obsahuje približne 100 IU nonakogu alfa.

BeneFIX 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá liekovka obsahuje nominálne 1000 IU nonakogu alfa (rekombinantný koagulačný faktor IX). Po rekonštitúcii s priloženým 5 ml (0,234 %) roztokom chloridu sodného na injekciu, každý ml roztoku obsahuje približne 200 IU nonakogu alfa.

BeneFIX 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá liekovka obsahuje nominálne 1500 IU nonakogu alfa (rekombinantný koagulačný faktor IX). Po rekonštitúcii s priloženým 5 ml (0,234 %) roztokom chloridu sodného na injekciu, každý ml roztoku obsahuje približne 300 IU nonakogu alfa.

BeneFIX 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá liekovka obsahuje nominálne 2000 IU nonakogu alfa (rekombinantný koagulačný faktor IX). Po rekonštitúcii s priloženým 5 ml (0,234 %) roztokom chloridu sodného na injekciu, každý ml roztoku obsahuje približne 400 IU nonakogu alfa.

BeneFIX 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá liekovka obsahuje nominálne 3000 IU nonakogu alfa (rekombinantný koagulačný faktor IX). Po rekonštitúcii s priloženým 5 ml (0,234 %) roztokom chloridu sodného na injekciu, každý ml roztoku obsahuje približne 600 IU nonakogu alfa.

Účinnosť (IU) je určená pomocou jednostupňovej skúšky zrážania podľa Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita BeneFIXu nie je menej ako 200 IU/mg proteínu.

BeneFIX obsahuje rekombinantný koagulačný faktor IX, (INN = nonakog alfa). Nonakog alfa je purifikovaný proteín obsahujúci 415 aminokyselín v jednom reťazci. Jeho primárna sekvencia aminokyselín je porovnateľná s Ala¹⁴⁸ alelovou formou plazmatického faktora IX a niektoré post-translačné zmeny v rekombinantnej molekule sa odlišujú od plazmatickej molekuly. Rekombinantný koagulačný faktor IX je glykoproteín, ktorý je produkovaný geneticky upravenými bunkami cicavcov, pochádzajúcimi z kmeňových buniek ovárií škrečka čínskeho (CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Biely/takmer biely prášok a číre a bezfarebné rozpúšťadlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou B (vrodený nedostatok faktora IX).

Benefix je vhodný pre všetky vekové skupiny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má byť začatá pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe hemofílie.

Monitorovanie liečby

V priebehu liečby sa odporúča stanoviť hladiny faktora IX, čo je potrebné pre stanovenie podávaných dávok a frekvencie opakovaných infúzií. Odpovede individuálnych pacientov na faktor IX sa môžu líšiť, a tak dosahovať rôzne biologické polčasy a rôzne hodnoty *in vivo* výťažnosti. Dávka vypočítaná na základe telesnej hmotnosti si môže vyžadovať úpravu v prípade pacientov s nedostatočnou hmotnosťou alebo s nadváhou. Presné sledovanie substitučnej liečby pomocou koagulačnej analýzy (aktivita faktora IX v plazme) je nevyhnutné najmä v prípade rozsiahlych operačných zákrokov.

Pri použití jednostupňovej skúšky zrážania založenej na *in vitro* tromboplastínovom čase (aPTT) pre stanovenie aktivity faktora IX vo vzorkách krvi pacientov, môžu byť výsledky aktivity faktora IX v plazme významne ovplyvnené typom aPTT činidla a referenčným štandardom použitým pri skúške. To je dôležité najmä pri zmene laboratória a/alebo činidiel použitých pri skúške.

Dávkovanie

Dávkovanie a trvanie substitučnej terapie závisia na stupni nedostatku faktora IX, mieste a rozsahu krvácania a na klinickom stave pacienta.

Počet podaných jednotiek faktora IX sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré súvisia so súčasným štandardom WHO pre koncentráty faktora IX. Aktivita faktora IX v plazme sa vyjadruje buď v percentách (pomer k normálnej aktivite ľudskej plazmy) alebo v medzinárodných jednotkách (pomer k medzinárodnému štandardu pre faktor IX v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora IX je ekvivalentná množstvu faktora IX v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Liečba on demand (podľa potreby)

Výpočet požadovanej dávky BeneFIXu môže byť založený na zistení, že jedna jednotka aktivity faktora IX na kg telesnej hmotnosti by mala zvýšiť hladinu cirkulujúceho faktora IX v priemere o 0,8 IU/dl (rozpätie od 0,4 do 1,4 IU/dl) u pacientov ≥ 12 rokov (ďalšie informácie v časti 5.2).

Požadované dávkovanie sa určuje pomocou nasledujúcej rovnice:

Počet požadovaných IU faktora IX	=	telesná hmotnosť (v kg)	X	požadované zvýšenie faktora IX (%) alebo (IU/dl)	X	recipročná výťažnosť
----------------------------------	---	-------------------------	---	--	---	----------------------

Príklad: pre obnovu 0,8 IU/dl vzorec znie:

Počet požadovaných IU faktora IX	=	telesná hmotnosť (v kg)	X	želané zvýšenie faktora IX (%) alebo (IU/dl)	X	1,3 IU/kg
----------------------------------	---	-------------------------	---	--	---	-----------

Množstvo a frekvencia dávky majú byť vždy zamerané na klinickú účinnosť liečiva v individuálnom prípade.

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod nemá aktivita faktora IX za príslušné obdobie klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálnej aktivity alebo v IU/dl). Nasledujúcu tabuľku možno použiť ako smerodajnú pre dávkovanie v prípadoch krvácania a operácií:

Stupeň krvácania/typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora IX (%) alebo (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/Trvanie liečby (dni)
Krvácanie		
Skoré krvácanie do kĺbov, krvácanie svalov alebo ústnej dutiny	20-40	Opakujte každých 24 hodín. Minimálne 1 deň, kým sa krvácanie – indikované bolesťou - nezastaví alebo sa nedocieli zahojenie.
Rozsiahlejšie krvácanie do kĺbov, krvácanie do svalov alebo hematómy	30-60	Opakujte infúziu každých 24 hodín počas 3-4 dní alebo dlhšie, kým bolesť a akútna imobilita nevymiznú.
Život ohrozujúce krvácanie	60-100	Opakujte infúziu každých 8 až 24 hodín, kým ohrozenie nepominie.
Operácia		
Menšia Vrátane extrakcie zubu	30-60	Každých 24 hodín, minimálne 1 deň, kým sa nedocieli zahojenie.
Rozsiahla	80-100 (pred- a pooperačne)	Opakujte infúziu každých 8-24 hodín, kým sa rana primerane nezahojí, potom pokračujte v liečbe minimálne ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora IX od 30% do 60% (IU/dl)

Profylaxia

BeneFIX možno podávať pacientom s hemofiliou B. V klinickej štúdii bežnej sekundárnej profylaxie bola priemerná dávka predtým liečených pacientov (PTP) 40 IU/kg (rozpätie od 13 do 78 IU/kg) v intervaloch od 3 do 4 dní. U mladších pacientov môžu byť potrebné kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

V niektorých prípadoch, predovšetkým u mladších pacientov, sú potrebné kratšie intervaly dávkovania alebo vyššie dávky.

Pediatrická populácia

Ohľadom liečby on-demand a chirurgických zákrokov u detí menej ako 6 ročných liečených BeneFIXom je k dispozícii len limitovaná dokumentácia.

Stredná dávka (\pm štandardná odchýlka) pre profylaxiu bola 63,7 (\pm 19,1) IU/kg v intervale od 3 do 7 dní. U mladších pacientov môžu byť potrebné kratšie intervaly a vyššie dávky. Spotreba FIX na rutinnú profylaxiu u 22 vyhodnotiteľných pacientov bola 4607 (\pm 1849) IU/kg za rok a 378 (\pm 152) IU/kg za mesiac.

Je potrebné prísne sledovať aktivitu faktora IX v plazme podľa klinických indikácií a zároveň vypočítať farmakokinetické parametre, ako sú výťažnosť a biologický polčas pre vhodnú úpravu dávok.

Starší pacienti

Do klinických štúdií BeneFIXu nebol zahrnutý dostatočný počet osôb vo veku 65 a viac rokov, aby bolo možné stanoviť, či miera ich odpovede bude odlišná od mladších osôb. Podobne ako u každého pacienta liečeného BeneFIXom, aj u starších pacientov je potrebné individuálne stanovenie dávky.

Spôsob podávania

BeneFIX sa podáva intravenóznou infúziou po rekonštitúcii lyofilizovaného prášku na injekčný roztok so sterilným roztokom 0,234 % chloridu sodného (pozri časť 6.6).

BeneFIX má byť podávaný pomalou infúziou. Vo väčšine prípadov bola zvolená rýchlosť infúzie do 4 ml za minútu. Rýchlosť podávania sa má zvoliť tak, aby sa pacient cítil pohodlne.

V prípade podozrenia na hypersenzitívnu reakciu, ktorá môže byť spôsobená podávaním BeneFIXu, je potrebné znížiť rýchlosť infúzie alebo infúziu zastaviť (pozri časti 4.4 a 4.8).

Aglutinácia červených krviniek v hadičke/injekčnej striekačke

Existujú hlásenia o aglutinácii červených krviniek v hadičke/injekčnej striekačke pri podávaní BeneFIXu. Dosiaľ neboli v súvislosti s týmto pozorovaním hlásené žiadne nežiaduce reakcie. Pre minimalizáciu možnosti aglutinácie je dôležité obmedziť množstvo krvi vstupujúce do hadičky. Krv nemá vstúpiť do injekčnej striekačky. Ak sa pozoruje aglutinácia červených krviniek v hadičke/injekčnej striekačke, znehodnoťte všetok materiál (hadičky, injekčnú striekačku a roztok BeneFIXu) a začnite podávanie s novým balením.

Kontinuálna infúzia

Podávanie kontinuálnou infúziou nebolo schválené a nie je odporúčané (pozri tiež časti 4.4 a 6.6). Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa alergická reakcia na proteíny škrečka.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pacienti môžu použiť jeden z odlepovacích štítkov na injekčnej liekovke na zaznamenanie čísla šarže vo svojom denníku alebo na hlásenie akýchkoľvek nežiaducich účinkov.

Hypersenzitivita

Pri použití BeneFIXu je možný vznik hypersenzitívnych reakcií alergického typu. Produkt obsahuje stopové množstvo proteínov škrečka. Eventuálne život ohrozujúce anafylaktické/anafylaktoidné reakcie sa vyskytli pri koncentrátoch faktora IX vrátane BeneFIXu. V prípade výskytu symptómov hypersenzitivity je potrebné pacientom odporučiť, aby okamžite ukončili užívanie lieku a kontaktovali lekára. Pacienti majú byť informovaní o skorých prejavoch precitlivenosti zahŕňajúcich ťažkosti s dýchaním, dychovú nedostatočnosť, opuchy, žihľavku, generalizovanú urtikáriu, svrbenie, zvieravý pocit na hrudi, bronchospazmus, laryngospazmus, pískanie, hypotenziu, rozmazané videnie a anafylaxiu.

V niektorých prípadoch sa tieto reakcie vyvinuli do ťažkej anafylaxie. V prípade šoku sa majú dodržať obvyklé medicínske postupy pre liečbu šoku. V prípade závažných alergických reakcií je potrebné zvážiť alternatívne opatrenia na zastavenie krvácania.

Inhibitory

Prítomnosť inhibítorov je menej častým javom u predtým liečených pacientov (PTP). Keďže počas klinických štúdií sa u jedného PTP následne liečeného BeneFIXom vyvinul klinicky významný slabo reagujúci inhibítor a skúsenosti s imunogenicitou rekombinantného faktora IX sú stále obmedzené, pacienti liečení BeneFIXom sa musia prísne sledovať na tvorbu inhibítorov faktora IX, ktoré sa majú titrovať v Bethesda jednotkách pomocou vhodných biologických testov.

Údaje v literatúre preukázali súvislosť medzi výskytom inhibítora faktora IX a alergickými reakciami. Preto sa u pacientov s výskytom alergických reakcií má stanoviť prítomnosť inhibítora. Je potrebné poznamenať, že pacienti s inhibítormi faktora IX môžu byť vystavení zvýšenému riziku anafylaxie následnou expozíciou faktorom IX. Predbežné informácie naznačujú možný vzťah medzi prítomnosťou rozsiahlych delečných mutácií v géne pre faktor IX u pacienta a zvýšeným rizikom tvorby inhibítora a akútnych reakcií z precitlivosti. U pacientov, u ktorých sú známe rozsiahle delečné mutácie v géne pre faktor IX, je potrebné dôsledne sledovať výskyt príznakov a symptómov akútnych reakcií z precitlivosti, hlavne počas skorých fáz iniciálneho užívania lieku.

Kvôli riziku alergických reakcií na koncentráty faktora IX má byť iniciálne podávanie faktora IX, podľa úsudku lekára, uskutočnené pod lekárskej dozom, kde môže byť poskytnutá vhodná medicínska starostlivosť v prípade alergických reakcií.

Trombóza

Napriek tomu, že BeneFIX obsahuje iba faktor IX, treba pripustiť riziko trombózy a diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIC). Keďže používanie koncentrátov komplexu faktora IX historicky súvisí s rozvojom tromboembolických komplikácií, použitie produktov s obsahom faktora IX môže byť nebezpečné u pacientov s príznakmi fibrinolýzy a u pacientov s diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou (DIC). Kvôli možnému riziku trombotických komplikácií je potrebné začať klinické sledovanie skorých príznakov trombotickej a konzumpčnej koagulopatie spolu s príslušnými biologickými testami pri podávaní produktu pacientom s ochorením pečene, pacientom po absolvovaní operácie, novorodencom alebo pacientom s rizikom trombotického fenoménu alebo DIC. V každej z týchto situácií sa musí zhodnotiť prospech liečby BeneFIXom v porovnaní s rizikom týchto komplikácií.

Bezpečnosť a účinnosť podávania BeneFIXu kontinuálnou infúziou nebola stanovená (pozri tiež časti 4.2 a 4.8). Vyskytli sa post-marketingové hlásenia trombotických príhod, vrátane život ohrozujúceho syndrómu hornej dutej žily u kriticky chorých novorodencov, ktorí dostávali kontinuálnu infúziu BeneFIXu cez centrálny venózy katéter (pozri tiež časť 4.8).

Kardiovaskulárne príhody

U pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi môže substitučná terapia s FIX zvýšiť kardiovaskulárne riziká.

Nefrotický syndróm

U pacientov s hemofiliou B, s inhibítormi faktora IX a alergickými reakciami v anamnéze bol pri pokusoch o vyvolanie imunitnej tolerancie (ITI) hlásený nefrotický syndróm. Bezpečnosť a účinnosť podávania BeneFIXu pre vyvolanie imunitnej tolerancie nebola stanovená.

Osobitné skupiny pacientov

Z klinických štúdií s BeneFIXom sa nezískali dostatočné údaje o liečbe predtým neliečených pacientov (PUP).

Obsah sodíka

BeneFIX po rekonštitúcii obsahuje 0,2 mmol sodíka (4,6 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. V závislosti od telesnej hmotnosti pacienta a dávkovania

BeneFIXu by pacienti mohli dostávať viac liekoviek. To je potrebné vziať do úvahy, ak je pacient na dieťa s nízkym obsahom soli.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli zaznamenané žiadne interakcie produktov ľudského koagulačného faktora IX (rDNA) s liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie na zvieratách s faktorom IX. Kvôli zriedkavému výskytu hemofílie B u žien nie sú dostupné skúsenosti ohľadom užívania faktora IX počas gravidity a dojčenia. Preto smie byť faktor IX v období gravidity a dojčenia používaný, iba ak je to jasne indikované.

Vplyv BeneFIXu na fertilitu sa nestanovil.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

BeneFIX nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Hypersenzitivita alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnicu, sčervenanie, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nauzeu, nepokoj, tachykardiu, zvieravý pocit na hrudi, mravenčenie, vracanie, pískanie) boli pozorované a môžu v niektorých prípadoch viesť až k závažnej anafylaxii (vrátane šoku).

V niektorých prípadoch tieto reakcie vyústili až do ťažkej anafylaxie a došlo k nim v tesnej časovej súvislosti s rozvojom inhibítorov faktora IX (pozri tiež časť 4.4). Nefrotický syndróm bol zaznamenaný po pokuse o indukciu imunitnej tolerance u pacientov s hemofíliou B s inhibítorom faktora IX a anamnézou alergických reakcií.

Veľmi zriedkavo bolo pozorované vytváranie protilátok proti proteínom škrečka v súvislosti s hypersenzitívnymi reakciami.

Pacienti s hemofíliou B môžu vytvoriť neutralizujúce protilátky (inhibítory) proti faktoru IX. Ak sa tieto inhibítory vyskytnú, prejaví sa to nedostatočnou klinickou reakciou. V takýchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum pre liečbu hemofílie.

Existuje potenciálne riziko tromboembolických príhod po podaní koncentrátov faktora IX, pozri časť 4.4

Zoznam nežiaducich reakcií zostavený do tabuľky

Tabuľka uvedená nižšie je zostavená v súlade s triedami orgánových systémov podľa databázy MedDRA (trieda orgánových systémov – SOC, úroveň preferovaných termínov – PTL). Frekvencie boli hodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), neznáme (z dostupných údajov). V tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách u predtým liečených pacientov a z postmarketingovej skúsenosti. Frekvencie sú založené na všetkých liečbou ovplyvnených nežiaducich účinkoch v súhrnných klinických štúdiách s 224 pacientmi.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<u>Trieda orgánových systémov</u>	<u>Veľmi časté</u> ≥ 1/10	<u>Časté</u> ≥ 1/100 až < 1/10	<u>Menej časté</u> ≥ 1/1 000 až < 1/100	<u>Frekvencia neznáma</u> (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			celulitída v mieste vpichu ^a	
Poruchy krvi a lymfatického systému			inhibícia faktora IX ^b	
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita ^c		anafylaktická reakcia*
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^d	závraty, dysgeúzia	somnolencia, triaška	
Poruchy oka			porucha zraku ^e	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			tachykardia ^f	
Poruchy ciev		flebitída, sčervenanie ^g	hypotenzia ^h	syndróm hornej dutej žily ^{i, *} , hlboká žilová trombóza [*] , trombóza [*] , tromboflebitída [*]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ ^j			
Poruchy gastrointestinálneho traktu		vracanie, nauzea		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka ^k , urtikária		
Poruchy obličiek a močových ciest			Infarkt obličiek ^l	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	nepříjemný pocit v oblasti hrudníka ^o , reakcia v oblasti vpichu ⁿ , bolesť v oblasti vpichu ^m		nedostatočná liečebná reakcia [*]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				nedostatočné obnovenie faktora IX ^{p, *}

* nežiaduce reakcie, ktoré boli identifikované po uvedení lieku na trh

^a vrátane celulitídy

^b tvorba prechodného inhibítora pri nízkej titracii

^c vrátane hypersensitívity na lieky, angioedému, bronchospazmu, pískania, dýchavičnosti a laryngospazmu

^d vrátane migrény, sínusovej bolesti hlavy

^e vrátane scintilačného skotómu a rozmazaného videnia

^f vrátane zvýšeného srdcového tepu, sínusovej tachykardie

^g vrátane návalov tepla, pocitu tepla, teplej pokožky

^h vrátane poklesu krvného tlaku

ⁱ syndróm hornej dutej žily (SVC) u kriticky chorých novorodencov, pri prijímaní kontinuálnej infúzie BeneFIXu cez centrálny venózný katéter

^j vrátane produktívneho kašľa

^k vrátane makulárnej vyrážky, papulárnej vyrážky, makulopapulárnej vyrážky

^l vyvinutý 12 dní po podaní BeneFIXu v prípade krvácania u pacientov s pozitívnym výskytom protilátok na hepatitídu C

^m vrátane bolesti a nepohodlia v mieste vpichu

ⁿ vrátane svrbenia a začervenania v mieste vpichu

^o vrátane bolesti na hrudi a tlaku na hrudi

^p toto je doslovný termín, databáza MedDRA 17.1 neuvádza preferovaný termín (PT)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivosť/alergické reakcie

Ak existuje podozrenie na hypersenzitívnu reakciu, ktorá môže mať súvislosť s podávaním BeneFIXu, pozri časti 4.2. a 4.4.

Tvorba inhibítorov

Klinicky významný, slabo reagujúci inhibítor bol zistený u 1 zo 65 pacientov užívajúcich BeneFIX (vrátane 9 pacientov, ktorí sa zúčastnili iba na operačnej štúdii), ktorému boli v minulosti podávané plazmatické koncentráty. Tento pacient bol schopný pokračovať v liečbe BeneFIXom bez príznakov zvýšenia inhibítora alebo anafylaxie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Alergické reakcie sa môžu vyskytnúť častejšie u detí než u dospelých.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, ktoré by poskytli informácie o výskyte inhibítorov u predtým neliečených pacientov (PUPs) (pozri tiež časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade koncentrátov s rekombinantným koagulačným faktorom IX neboli hlásené žiadne príznaky predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: krvný koagulačný faktor IX proti krvácaniu; ATC kód: B02BD04

Mechanizmus účinku

BeneFIX obsahuje rekombinantný koagulačný faktor IX (nonakog alfa). Rekombinantný koagulačný faktor IX je glykoproteín pozostávajúci z jedného reťazca s približnou molekulovou hmotnosťou 55 000 Daltonov a patrí k serínovým proteázam skupiny koagulačných faktorov závislých na vitamíne K. Rekombinantný koagulačný faktor IX je proteínové liečivo na báze rekombinantnej DNA, ktoré má štrukturálne a funkčné vlastnosti porovnateľné s endogénnym faktorom IX. Faktor IX je aktivovaný komplexom faktor VII/ tkanivový faktor vo vonkajšej dráhe ako aj faktorom XIa vo vnútornej koagulačnej dráhe. Aktivovaný faktor IX v kombinácii s aktivovaným faktorom VIII aktivuje faktor X. To vedie v konečnom dôsledku k premene protrombínu na trombín. Trombín následne premieňa fibrinogén na fibrín, a tak môže vzniknúť koagulum. Aktivita faktora IX chýba alebo je značne znížená u pacientov s hemofíliou B a substitučná terapia môže byť potrebná.

Farmakodynamické účinky

Hemofília B je dedičná, na pohlavie viazaná porucha hemokoagulácie spôsobená znížením hladiny faktora IX a vedie k nadmernému krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánne alebo následkom náhodného úrazu alebo operačného zákroku. Substitučnou terapiou sa zvýšia plazmatické hladiny faktora IX a umožnia tak dočasnú nápravu nedostatku faktora a úpravu tendencie ku krvácaniu.

Pediatrická populácia

Analýza účinnosti v štúdiu 3090A1-301-WW bola založená na 22 vyhodnotiteľných pediatrických pacientoch na profylaktickom režime, vrátane 4 pacientov na on-demand liečbe, u ktorých po krátkom čase došlo k zmene na profylaxiu. Dvaja pacienti podstúpili chirurgický zákrok (obriezka a zavedenie portokaválneho katétra). Analýza bezpečnosti 25 vyhodnotiteľných pacientov odráža bezpečnostný profil aký sa očakával. Jediný dokumentovaný závažný nežiaduci účinok spojený s BeneFIX-om bol hlásený od jediného PUP s precitlivosťou a rozvojom inhibítorov.

Dve otvorené štúdie potvrdili bezpečnosť BeneFIXu podávaného v dávke 100 IU/kg raz týždenne. Biologický polčas tohto prípravku (pozri časť 5.2) a obmedzené údaje z farmakokinetickej štúdie týkajúce sa režimu podávania raz týždenne však neumožňujú všeobecné odporúčanie tohto režimu podávania ako dlhodobej profylaxie u pacientov so závažnou hemofiliou B.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V randomizovanej, skríženej farmakokinetickej štúdiu bolo preukázané, že BeneFIX, rekonštituovaný v 0,234 % roztoku chloridu sodného, je z farmakokinetického hľadiska rovnaký ako predtým registrovaný BeneFIX (rekonštituovaný v sterilnej vode) u 24 predtým liečených pacientov (vo veku ≥ 12 rokov) v dávke 75 IU/kg. Na dôvažok, farmakokinetické parametre boli ďalej sledované u tých istých 23 pacientov po opakovanom podaní BeneFIXu po dobu šiestich mesiacov a nezistila sa žiadna zmena v porovnaní s parametrami získanými pri úvodnom hodnotení. Súhrn farmakokinetických údajov je predložený v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odhad farmakokinetických parametrov pre BeneFIX (75 IU/kg) pri východiskovom vyšetrení a v 6. mesiaci u predtým liečených pacientov s hemofiliou B		
Parameter	Východisková hodnota n = 24 Priemer \pm SD	6. mesiac n = 23 Priemer \pm SD
C_{\max} (IU/dl)	54,5 \pm 15,0	57,3 \pm 13,2
AUC_{∞} (IU·h/dl)	940 \pm 237	923 \pm 205
$t_{1/2}$ (h)	22,4 \pm 5,3	23,8 \pm 6,5
CL (ml/h/kg)	8,47 \pm 2,12	8,54 \pm 2,04
Výťažnosť (IU/dl na IU/kg)	0,73 \pm 0,20	0,76 \pm 0,18

Skratky: AUC_{∞} = plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie vo vzťahu k času od nuly po nekonečno; C_{\max} = maximálna koncentrácia; $t_{1/2}$ = eliminačný polčas plazmy; CL = klírens; SD = štandardná odchýlka.

Populačný farmakokinetický model bol vyvinutý na základe údajov zozbieraných od 73 pacientov vo veku od 7 mesiacov do 60 rokov. Parametre odhadnuté pomocou finálneho 2-priestorového modelu sú uvedené v tabuľke 2. Dojčatá a deti mali vyšší klírens, väčší objem distribúcie, kratší polčas a nižšiu obnovu ako dospievajúci a dospelí. Terminálna fáza nebola pokrytá jednoznačne kvôli nedostatku údajov nad rámec 24 hodín u detských pacientov < 6 ročných.

Tabuľka 2. Priemer \pm SD farmakokinetických parametrov odhadnutých na základe individuálnych odchýliek z populačnej farmakokinetickej analýzy					
Veková skupina (roky)	Dojčatá <2	Deti 2 až < 6	Deti 6 až < 12	Adolescenti 12 až < 18	Dospelí 18 až 60
Počet	7	16	1	19	30
Klírens (ml/h/kg)	13,1 \pm 2,1	13,1 \pm 2,9	15,5	9,2 \pm 2,3	8,0 \pm 0,6
V_{ss} (ml/kg)	252 \pm 35	257 \pm 25	303	234 \pm 49	225 \pm 59
Eliminačný polčas (h)	15,6 \pm 1,2	16,7 \pm 1,9	16,3	21,5 \pm 5,0	23,9 \pm 4,5
Výťažnosť (IU/dl na IU/kg)	0,61 \pm 0,10	0,60 \pm 0,08	0,47	0,69 \pm 0,16	0,74 \pm 0,20

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie karcinogenného potenciálu, reprodukčnej toxicity a fetálneho vývoja neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Sacharóza

Glycín

L-histidín

Polysorbát 80

Rozpúšťadlo

Roztok chloridu sodného

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. Má sa použiť iba priložená infúzna súprava. Neúspech liečby sa môže vyskytnúť ako dôsledok adsorpcie ľudského koagulačného faktora IX na vnútorné povrchy niektorých častí infúzneho aparátu.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Rekonštituovaný liek neobsahuje konzervačnú látku a má sa použiť okamžite alebo do 3 hodín po rekonštitúcii. Chemická a fyzikálna stabilita pre použitie bola preukázaná počas 3 hodín pri teplote do 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C. Nezmrazujú sa.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prášku v 10 ml injekčnej liekovke (zo skla typu I) s uzáverom (chlorobutyl) a odnímateľným krytom (hliníkovým) a 5 ml číreho, bezfarebného rozpúšťadla v naplnenej striekačke (zo skla typu I) s uzáverom piestu (bromobutyl), krytom hrotu striekačky (bromobutyl) a sterilným adaptérom liekovky na rekonštitúciu, sterilná infúzna súprava, dva alkoholové tampóny, jedna náplasť a gáza.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

BeneFIX sa podáva intravenóznou infúziou po rekonštitúcii lyofilizovaného prášku na injekciu s priloženým rozpúšťadlom (0,234 % w/v roztok chloridu sodného) v naplnenej striekačke (pre podrobné informácie o rekonštitúcii pozri časť 3 príbalového letáku).

BeneFIX po rekonštitúcii obsahuje polysorbát-80, o ktorom je známe, že zvyšuje mieru extrakcie di-(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridu (PVC). Túto skutočnosť treba zobrať do úvahy pri príprave a podávaní BeneFIX. Dôležité je, aby sa presne dodržiavali odporúčania uvedené v časti 4.2.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pretože použitie BeneFIXu kontinuálnou infúziou nebolo hodnotené, BeneFIX sa nemá miešať s infúznymi roztokmi ani podávať v infúzii.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. augusta 1997
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júla 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (Pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

BeneFIX 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

BeneFIX 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

BeneFIX 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

BeneFIX 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

BeneFIX 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

BeneFIX 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Nonakog alfa (rekombinantný koagulačný faktor IX)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 liekovka: 250 IU nonakogu alfa (približne 50 IU/ml po rekonštitúcii).

1 liekovka: 500 IU nonakogu alfa (približne 100 IU/ml po rekonštitúcii).

1 liekovka: 1000 IU nonakogu alfa (približne 200 IU/ml po rekonštitúcii).

1 liekovka: 1500 IU nonakogu alfa (približne 200 IU/ml po rekonštitúcii).

1 liekovka: 2000 IU nonakogu alfa (približne 400 IU/ml po rekonštitúcii).

1 liekovka: 3000 IU nonakogu alfa (približne 600 IU/ml po rekonštitúcii).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Sacharóza, glycín, L-histidín, chlorid sodný, polysorbát 80.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

1 liekovka s 250 IU nonakogu alfa

1 liekovka s 500 IU nonakogu alfa

1 liekovka s 1000 IU nonakogu alfa

1 liekovka s 1500 IU nonakogu alfa

1 liekovka s 2000 IU nonakogu alfa

1 liekovka s 3000 IU nonakogu alfa

1 naplnená striekačka s 5 ml rozpúšťadla

1 sterilný adaptér liekovky na rekonštitúciu

1 sterilná infúzna súprava

2 alkoholové tampóny

1 náplast'
1 gáza

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie, len na jednorazové podanie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Použite iba naplnenú striekačku s rozpúšťadlom priloženú v súprave na rekonštitúciu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Použite okamžite alebo do 3 hodín po rekonštitúcii.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

BeneFIX 250 IU prášok na injekčný roztok

BeneFIX 500 IU prášok na injekčný roztok

BeneFIX 1000 IU prášok na injekčný roztok

BeneFIX 1500 IU prášok na injekčný roztok

BeneFIX 2000 IU prášok na injekčný roztok

BeneFIX 3000 IU prášok na injekčný roztok

Nonakog alfa (rekombinantný koagulačný faktor IX)
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Jednorazová injekcia.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

Pozri označenie na prednej strane (Č. šarže, EXP)

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

250 IU

500 IU

1000 IU

1500 IU

2000 IU

3000 IU

6. INÉ

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Nezmrazujte.

Použite iba naplnenú striekačku priloženú v súprave na rekonštitúciu.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE STRIEKAČKY S ROZPÚŠŤADLOM**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre BeneFIX

Na intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Použite celý objem.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

Pfizer Europe MA EEIG

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Obsahuje 5 ml 0,234% roztoku chloridu sodného na injekciu.

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

BeneFIX 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
BeneFIX 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
BeneFIX 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
BeneFIX 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
BeneFIX 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
BeneFIX 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
nonakog alfa (rekombinantný koagulačný faktor IX)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je BeneFIX a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete BeneFIX
3. Ako používať BeneFIX
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať BeneFIX
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je BeneFIX a na čo sa používa

BeneFIX je produkt obsahujúci injekčne podávaný koagulačný faktor IX, ktorý sa vyrába DNA rekombinantnou technológiou. Liečivom v BeneFIXe je nonakog alfa. Ľudia, ktorí sa narodia s hemofiliou B (Christmasova choroba), majú nedostatok faktora IX pre zastavenie krvácania. BeneFIX funguje tak, že u pacientov trpiacich na hemofiliu B nahrádza faktor IX, čím umožňuje zrážanie ich krvi.

BeneFIX sa používa k liečbe a predchádzaniu krvácania (profylaxia) u pacientov s hemofiliou B (vrodený nedostatok faktora IX) pre všetky vekové skupiny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete BeneFIX

Nepoužívajte BeneFIX

- ak ste alergický na nonakog alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na proteíny škrečka.

Upozornenia a opatrenia

- Predtým, ako začnete používať BeneFIX, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ihneď navštívte vášho lekára, ak sa krvácanie nezastaví ako sa očakávalo.

- Môže sa objaviť alergická reakcia. Produkt môže obsahovať stopové množstvo proteínov škrečka (pozri Nepoužívajte BeneFIX). U produktov s faktorom IX vrátane BeneFIXu sa vyskytli potenciálne život ohrozujúce anafylaktické reakcie. Skoré príznaky reakcií na precitlivosť zahŕňajú ťažkosti s dýchaním, dychovú nedostatočnosť, opuchy, žihľavku, svrbenie, generalizovanú urtikáriu, zvieravý pocit na hrudi, chrčanie, nízky krvný tlak, rozmazané videnie a anafylaxiu (závažná alergická reakcia, ktorá môže zapríčiniť ťažkosti s prehĺtaním a/alebo dýchaním, sčervenanie alebo opuchy tváre a/alebo rúk).
- Ak sa reakcie alergického alebo anafylaktického typu objavia, **ihneď infúziu zastavte a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte pohotovostnú zdravotnícku starostlivosť**. V prípade závažných alergických reakcií sa musí zvážiť alternatívna liečba.
- Aktivitu neutralizujúce protilátky (inhibítory) sú menej častým javom u pacientov predtým liečených (PTP) koncentrátmi faktora IX. Tak ako pri všetkých produktoch obsahujúcich faktor IX, mali by ste byť aj pri liečbe BeneFIXom pravidelne sledovaní na tvorbu inhibítorov faktora IX.
- Výskum preukázal prepojenie medzi vznikom inhibítorov faktora IX a alergickými reakciami. Preto ak máte alergické reakcie ako sú popísané vyššie, mala by u vás byť vyšetrená prítomnosť inhibítorov. Treba poznamenať, že pacienti s inhibítormi faktora IX môžu byť vo zvýšenom riziku anafylaxie počas ďalšej liečby BeneFIXom.
- Tvorba faktora IX v tele je kontrolovaná génom pre faktor IX. Pacienti, ktorí majú špecifické mutácie v géne pre faktor IX, ako sú napríklad väčšie delécie, môžu byť náchylnejší na tvorbu inhibítora faktora IX a alergické reakcie. Preto, ak viete, že máte takúto mutáciu, váš lekár u vás bude dôslednejšie sledovať výskyt príznakov alergických reakcií, najmä keď začnete užívať BeneFIX po prvýkrát.
- Kvôli riziku alergických reakcií na koncentráty faktora IX musia byť vaše začiatkové podania BeneFIX uskutočnené pod lekárskej dozom, kde môže byť poskytnutá náležitá zdravotná starostlivosť pre prípady alergických reakcií.
- Dokonca aj v neprítomnosti inhibítora faktora IX môžu byť potrebné vyššie dávky BeneFIXu ako sa vyžadujú pri plazmatických koncentrátoch faktora IX, ktoré ste mohli užívať predtým. Preto sa musí úzko sledovať aktivita faktora IX v plazme (ktorou sa zisťuje schopnosť krvi zrážať sa), aby bolo možné náležite upraviť dávky. Ak krvácanie nie je možné kontrolovať pomocou odporúčenej dávky, kontaktujte vášho lekára.
- Ak trpíte ochorením pečene alebo srdca alebo ak ste nedávno prekonali operáciu, existuje zvýšené riziko koagulačných komplikácií.
- Porucha funkcie obličiek (nefrotický syndróm) bola hlásená po podaní vysokých dávok plazmatického faktora IX u pacientov s hemofíliou B a anamnézou alergických reakcií.
- Doposiaľ sa z klinických štúdií s BeneFIXom nezískali dostatočné údaje o liečbe predtým neliečených pacientov (pacientov, ktorí predtým nikdy nedostávali infúziu faktora IX).
- Pri každom podaní BeneFIXu sa odporúča zaznamenať názov a číslo šarže lieku. Pacienti môžu použiť jeden z odlepovacích štítkov na fľaštičke pre zaznamenanie čísla šarže vo svojom denníku alebo pre hlásenie nežiaducich účinkov.

Iné lieky a BeneFIX

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, užívajte BeneFIX len podľa špecifických pokynov vášho lekára. Nie je známe, či BeneFIX môže spôsobiť poškodenie nenarodeného dieťaťa, keď sa podáva tehotným ženám. Váš lekár vám môže odporučiť prerušenie liečby BeneFIXom, ak dojčíte alebo otehotníte.

Skôr ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

BeneFIX nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

BeneFIX obsahuje sodík

BeneFIX po rekonštitúcii obsahuje 0,2 mmol sodíka (4,6 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Avšak v závislosti od vašej telesnej hmotnosti a vašej dávky BeneFIXu by ste mohli dostávať viac liekoviek. To je potrebné vziať do úvahy, ak ste na diéte s nízkym obsahom soli (sodíka).

3. Ako používať BeneFIX

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár rozhodne o dávke BeneFIXu, ktorú budete užívať. Dávka a doba liečby budú závisieť na vašich individuálnych požiadavkách na substitučnú terapiu faktorom IX a na tom, ako rýchlo váš organizmus spotrebovávajú faktor IX, ktorá sa bude pravidelne kontrolovať. Pri prechode z plazmatických koncentrátov faktora IX na BeneFIX môžete zaznamenať rozdiel v podávanej dávke.

Váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť dávky BeneFIXu, ktoré budete dostávať v priebehu liečby.

Rekonštitúcia a podanie

Dolu uvedené postupy slúžia ako smernice pre rekonštitúciu a podanie BeneFIXu. Pacienti majú postupovať podľa špecifických postupov vpichu do žily, ktoré im poskytli ich lekári.

BeneFIX bude podaný intravenóznou (*i.v.*) infúziou po rekonštitúcii prášku na injekciu s priloženým rozpúšťadlom (0,234% w/v roztok chloridu sodného) v naplnenej striekačke.

Vždy si pred uskutočnením nasledujúcich postupov umyte ruky. Počas postupu rekonštitúcie je nutné použiť aseptickú techniku (čo znamená čistá a bez baktérií).

Rekonštitúcia:

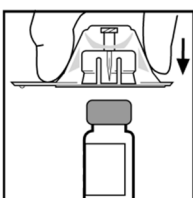
BeneFIX bude podaný intravenóznou (*i.v.*) infúziou po rekonštitúcii so sterilným rozpúšťadlom na injekciu.

1. Nechajte injekčnú liekovku lyofilizovaného (zmrazením vysušeného) BeneFIXu a naplnenú injekčnú striekačku, aby dosiahli izbovú teplotu.

2. Z injekčnej liekovky BeneFIXu odstráňte vrchné viečko tak, aby ostala odhalená stredná časť gumovej zátky.



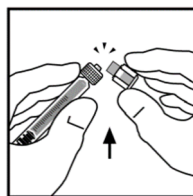
3. Utrite povrch liekovky priloženým alkoholovým tampónom alebo použite iný antiseptický roztok a nechajte uschnúť. Po očistení sa nedotýkajte rukou gumovej zátky ani nedovoľte, aby sa dotkla iného povrchu.
4. Odstráňte viečko z balenia priesvitného adaptéru liekovky. Nevyberajte adaptér z balenia.
5. Umiestnite liekovku na rovnú podložku. Počas toho ako držíte zabalený adaptér, umiestnite adaptér na liekovku. Zatlačte pevne nadol na balenie, pokým adaptér nezapadne na miesto na vrchu liekovky s hrotom adaptéru prenikajúcim zátkou liekovky.



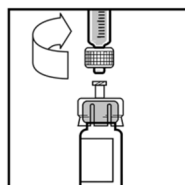
6. Odstráňte obal z adaptéru a znehodnoťte ho.



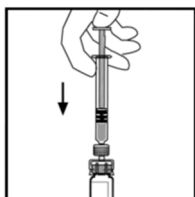
7. Pevným tlačením a otáčaním pripojte piest k injekčnej striekačke s rozpúšťadlom.
8. Odlomte plastový koniec krytu zo striekačky s rozpúšťadlom tak, že zlomíte perforáciu na kryte. Podarí sa vám to, ak budete hýbať krytom hore a dole, až kým sa perforácia nezlomí. Nedotýkajte sa vnútra krytu alebo konca striekačky. Je možné, že kryt bude musieť byť znova nasadený na pôvodné miesto (ak nepodáte rekonštituovaný BeneFIX ihneď), preto ho odložte vedľa otočený odlomenou časťou hore.



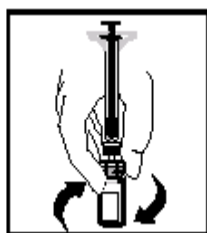
9. Umiestnite liekovku na rovnú podložku. Pripojte injekčnú striekačku s rozpúšťadlom k adaptéru liekovky vložení konca striekačky do otvoru adaptéra, zatiaľ čo pevne tlačíte a otáčate striekačkou v smere hodinových ručičiek, až kým je spojenie pevné.



10. Pomaly stláčajte piest, aby ste injikovali celé rozpúšťadlo do liekovky BeneFIXu.



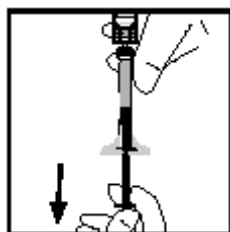
11. So striekačkou, stále pripojenou k adaptéru, jemne krúžite liekovkou, až kým sa prášok nerozpustí.



12. Finálny roztok by mal byť vizuálne skontrolovaný na jemné častice skôr, než je podaný. Roztok sa má javiť číry a bezfarebný.

Poznámka: Ak používate viac ako jednu liekovku BeneFIXu na infúziu, každá liekovka by mala byť rekonštituovaná podľa predošlých inštrukcií. Striekačka s rozpúšťadlom má byť odstránená, pričom adaptér liekovky má zostať na svojom mieste, môže byť použitá veľká separátna luer lock (pomôcka spájajúca striekačku a liekovku) striekačka na vytiahnutie rekonštituovaného obsahu každej individuálnej liekovky.

13. Presvedčte sa, že piest striekačky je úplne stlačený a prevráťte liekovku. Pomaly natiahnite všetok roztok do striekačky.



14. Oddeľte striekačku od adaptéru liekovky tak, že jemne ťaháte a otáčate striekačkou v smere hodinových ručičiek. Znehodnoťte liekovku s pripojeným adaptérom.

Poznámka: Ak roztok nepoužijete ihneď, opatrne nasad'te kryt na striekačku. Nedotýkajte sa konca striekačky ani vnútra krytu.

BeneFIX sa má podať ihneď alebo do 3 hodín po rekonštitúcii. Rekonštituovaný roztok sa môže pred podaním uchovávať pri izbovej teplote.

Podanie (intravenózna injekcia):

BeneFIX sa má podať pomocou priloženej naplnenej striekačky alebo pomocou sterilnej plastovej jednorazovej injekčnej striekačky s luérom. Okrem toho sa musí roztok nasat' z injekčnej liekovky s použitím adaptéru.

BeneFIX má byť podaný intravenózne počas niekoľkých minút. Váš lekár môže doporučenú rýchlosť infúzie zmeniť tak, aby bolo jej podávanie príjemnejšie.

Existujú hlásenia o zhlukovaní (aglutinácii) červených krviniek v hadičke/injekčnej striekačke pri podávaní BeneFIXu. Dosať neboli v súvislosti s týmto pozorovaním hlásené žiadne nežiaduce reakcie. Pre minimalizáciu možnosti zhlukovania je dôležité obmedziť množstvo krvi vstupujúce do hadičky. Krv nemá vstúpiť do injekčnej striekačky. Ak sa pozoruje zhlukovanie červených krviniek v hadičke/injekčnej striekačke, znehodnoťte všetok materiál (hadičky, injekčnú striekačku a roztok BeneFIXu) a začnite podávanie s novým balením.

Pretože použitie BeneFIXu v plynulej infúzii (kvapkanie) nebolo hodnotené, BeneFIX sa nemá miešať s infúznymi roztokmi ani sa nemá podávať kvapkaním.

Prosím, znehodnoťte všetky nepoužité roztoky, prázdne injekčné liekovky a použité ihly a injekčné striekačky v príslušnom kontajneri určenom na odpad, keďže pri nevhodnom zaobchádzaní môžu poraniť iných.

Ak použijete viac BeneFIXu, ako máte

Prosím, ihneď kontaktujte vášho lekára, ak ste injikovali viac BeneFIXu ako vám váš lekár odporučil.

Ak prestanete používať BeneFIX

Neprestávajú používať BeneFIX, ak ste sa neporadili s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Precitlivosť/ alergické reakcie

Pri používaní BeneFIXu je možný vznik hypersenzitívnych reakcií alergického typu. Tieto reakcie môžu zahŕňať opuchnutie tváre alebo hrdla, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnicu, sčervenanie, svrbenie, bolesť hlavy, žihľavku, znížený krvný tlak, letargiu, nauzeu, nepokoj, zrýchlenú činnosť srdca, zvieravý pocit na hrudi, mravenčenie, vracanie, pískanie. V niektorých prípadoch sa tieto reakcie vyvinuli do závažnej anafylaxie. Alergické reakcie sa objavili v úzkej časovej spojitosti s tvorbou inhibítorov faktora IX (pozri tiež "Bud' te zvlášť opatrný pri používaní BeneFIXu").

Tieto reakcie sú potenciálne život ohrozujúce. Ak sa dostavia alergické/anafylaktické reakcie, infúziu BeneFIXu **okamžite prerušte a kontaktujte vášho lekára alebo ihneď vyhľadajte pohotovostnú zdravotnícku pomoc**. Požadovaná liečba závisí od charakteru a závažnosti vedľajších účinkov (pozri tiež "Bud' te zvlášť opatrný pri používaní BeneFIXu").

Tvorba inhibítorov

U pacientov s hemofiliou B sa môžu tvoriť neutralizujúce protilátky (inhibítory) faktora IX. Ak sa tieto inhibítory vyskytnú, tento stav sa môže prejavovať ako potreba zvyšovania dávky BeneFIXu typicky potrebná pre dosiahnutie pre liečbu krvácania alebo ako pokračujúce krvácanie počas liečby. V takýchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum pre poruchy hemostázy. Váš lekár môže chcieť u vás monitorovať tvorbu inhibítorov (pozri tiež “ Bud’te zvlášť opatrný pri používaní BeneFIXu”).

Porucha funkcie obličiek bola hlásená následkom vysokých dávok plazmatického faktora IX na vyvolanie imunitnej tolerancie u pacientov s hemofiliou B s inhibítormi faktora IX a anamnézou alergických reakcií (pozri tiež “ Bud’te zvlášť opatrný pri používaní BeneFIXu”).

Trombotické príhody

BeneFIX môže zvýšiť riziko trombózy (vznik krvných zrazenín) vo vašom tele, ak máte rizikové faktory pre ich vznik, vrátane zavedeného venózneho katétra. Boli hlásené prípady závažného zrážania krvi, vrátane život ohrozujúcich krvných zrazenín u kriticky chorých novorodencov, ktorí dostávali kontinuálnu infúziu BeneFIXu cez centrálny žilový katéter. Hlásené boli aj prípady periférnej tromboflebitídy (bolestivosť a začervenanie žíl) a hĺbkovej žilovej trombózy (krvné zrazeniny v končatinách). Vo väčšine týchto prípadov bol BeneFIX podávaný kontinuálnou infúziou, ktorá nie je schválenou metódou podania.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- Bolesť hlavy
- Kašeľ
- Horúčka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- Precitlivenosť/alergické reakcie
- Závraty, zmeny chuti
- Flebitída (bolesť a začervenanie žíl), rumenec
- Vracanie, nauzea
- Vyrážka, žihľavka
- Neprijemný pocit na hrudi (vrátane bolesti na hrudi)
- Reakcie v mieste vpichu (vrátane svrbenia a začervenania v mieste vpichu), bolesť a neprijemný pocit v mieste vpichu

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb)

- Tvorba neutralizačných protilátok (inhibítorov)
- Celulitída v mieste vpichu (bolesť a začervenanie kože)
- Ospalosť, triaška
- Zhoršenie zraku (vrátane rozmazaného videnia, pozorovanie škvŕn/svetiel)
- Zrýchlený srdcový tep, nízky krvný tlak
- Obličkový infarkt (prerušenie prívodu krvi do obličiek)

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Anafylaktická reakcia
- Trombotické príhody (abnormálne krvné zrazeniny)
- Nedostatočná odpoveď na liečbu (neschopnosť zastaviť alebo predchádzať prípadom krvácania)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe

V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať BeneFIX

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a štítku. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

BeneFIX sa musí uchovávať pri teplote do 30 °C a musí sa použiť do dátumu expirácie na obale.

Neuchovávajte v mrazničke, aby ste zabránili poškodeniu naplnenej injekčnej striekačky.

Rekonštituovaný roztok použite ihneď alebo do troch hodín.

Na rozpúšťanie používajte iba naplnené injekčné striekačky priložené v balení. Iné sterilné striekačky sa môžu použiť na podávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo BeneFIX obsahuje

- Liečivo je nonakog alfa (rekombinantný koagulačný faktor IX). Každá injekčná liekovka BeneFIXu obsahuje nominálne 250, 500, 1000, 1500, 2000 alebo 3000 IU nonakogu alfa.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, glycín, L-histidín, polysorbát 80. Rozpúšťadlo (0,234 % roztok chloridu sodného) je tiež priložené na rekonštitúciu.
- Po rekonštitúcii s priloženým rozpúšťadlom (0,234% roztok chloridu sodného) obsahuje každá injekčná liekovka 50, 100, 200, 300, 400 alebo 600 IU (pozri Tabuľku 1.

Tabuľka 1. Sila BeneFIXu na 1 ml pripraveného roztoku

Množstvo BeneFIXu v 1 injekčnej liekovke	Množstvo BeneFIXu na 1 ml pripraveného injekčného roztoku
250 IU	50 IU
500 IU	100 IU
1000 IU	200 IU
1500 IU	300 IU
2000 IU	400 IU
3000 IU	600 IU

Ako vyzerá BeneFIX a obsah balenia

BeneFIX je dodávaný ako prášok na injekciu v sklenenej injekčnej liekovke a rozpúšťadlo v naplnenej striekačke.

Balenie obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku s práškom BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 alebo 3000 IU
- jednu naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom, 5 ml 0,234% roztok chloridu sodného na injekciu a rekonštitúciu s piestom

- jeden sterilný adaptér liekovky – pomôcka rekonštitúcie
- jednu sterilnú infúznú súpravu
- dva alkoholové tampóny
- jednu náplast'
- jednu gázu

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.