

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BeneFIX 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

BeneFIX 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalelement 250 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 50 UI de nonacog alfa.

BeneFIX 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalelement 500 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 100 UI de nonacog alfa.

BeneFIX 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalelement 1000 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 200 UI de nonacog alfa.

BeneFIX 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalelement 1500 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 300 UI de nonacog alfa.

BeneFIX 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalelement 2000 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 400 UI de nonacog alfa.

BeneFIX 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalelement 3000 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 600 UI de nonacog alfa.

L'activité (UI) a été déterminée en utilisant le test de coagulation en une étape de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de BeneFIX n'est pas inférieure à 200 UI/mg de protéine.

BeneFIX contient du facteur IX de coagulation recombinant, (DCI = nonacog alfa). Nonacog alfa est une protéine purifiée, formée d'une seule chaîne de 415 acides aminés. Il présente une séquence primaire d'acides aminés comparable à la forme allélique Ala¹⁴⁸ du facteur IX dérivée du plasma et certaines modifications post-traductionnelles de la molécule recombinante sont différentes de celles de la molécule dérivée du plasma. Le facteur IX de coagulation recombinant est une glycoprotéine sécrétée par des cellules de mammifères génétiquement modifiées, dérivées d'une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanche ou presque blanche et solvant limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

BeneFIX peut être utilisé dans tous les groupes d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être sous la surveillance d'un médecin spécialiste de la prise en charge de l'hémophilie.

Surveillance du traitement

Au cours du traitement, il est conseillé de mesurer de manière appropriée le taux de facteur IX afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse de chaque patient au facteur IX peut varier, avec des demi-vies et des niveaux de récupération différents. La dose en fonction du poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients présentant un surpoids ou un faible poids. Il est indispensable d'effectuer une surveillance précise du traitement substitutif au moyen d'une mesure de l'activité coagulante (activité plasmatique du facteur IX), notamment dans le cas d'interventions chirurgicales majeures.

Lors de l'utilisation d'un test de coagulation *in vitro* en une étape basée sur le temps de céphaline activée (TCA) pour déterminer l'activité du facteur IX dans les échantillons de sang des patients, les résultats d'activité plasmatique du facteur IX peuvent être significativement influencés par le type de réactif de TCA et le standard de référence utilisé. Cela est particulièrement important en cas de changement de laboratoire et/ou de réactifs utilisés pour le test.

Posologie

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur IX, de la localisation et de l'importance de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur IX administrées est exprimé en Unité Internationales (UI), calculées par rapport à l'étalon OMS pour le facteur IX. L'activité plasmatique du facteur IX est exprimée soit en pourcentage (par rapport à un plasma humain normal) soit en Unités Internationales (par rapport à un étalon international de facteur IX dans le plasma).

Une Unité Internationale (UI) d'activité facteur IX correspond à la quantité de facteur IX présente dans 1 ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose de BeneFIX nécessaire repose sur l'observation qu'une unité d'activité facteur IX par kg de poids corporel augmente le taux circulant de facteur IX de 0,8 UI/dl en moyenne (intervalle compris entre 0,4 UI/dl et 1,4 UI/dl) chez des patients ≥ 12 ans (informations en rubrique 5.2).

La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'UI de facteur IX nécessaire	=	Poids corporel (en kg)	X	Augmentation souhaitée en facteur IX (% ou UI/dl)	X	Inverse de la récupération observée
--------------------------------------	---	------------------------	---	---	---	-------------------------------------

Exemple : Pour une récupération de 0,8 UI/dl, la formule est :

Nombre d'UI de facteur IX nécessaire	=	Poids corporel (en kg)	X	Augmentation souhaitée en facteur IX (% ou UI/dl)	X	1,3 UI/kg
--------------------------------------	---	------------------------	---	---	---	-----------

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque cas en fonction de l'efficacité clinique.

En cas de survenue des épisodes hémorragiques suivants, l'activité facteur IX ne doit pas diminuer en deçà de niveaux d'activité plasmatique établis (en % d'un taux normal ou en UI/dl) et pendant une période correspondante. Le tableau suivant peut servir de guide pour les posologies en cas d'accidents hémorragiques et en chirurgie :

Degré d'hémorragie/Type de chirurgie	Niveau de facteur IX nécessaire (%) ou (UI/dl)	Fréquence des injections (heures)/Durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20-40	Répéter toutes les 24 heures, au moins pendant un jour, jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique révélé par la douleur ou jusqu'à la cicatrisation.
Hémarthrose plus importante, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Répéter l'injection toutes les 24 heures pendant 3 à 4 jours ou davantage jusqu'à la disparition de la douleur et de la gêne aiguë.
Hémorragies menaçant le pronostic vital	60-100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à l'arrêt du risque hémorragique.
Chirurgie		
Mineure : Y compris extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures, au moins pendant un jour, jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie.
Majeure :	80-100 (pré- et postopératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à un niveau de cicatrisation suffisant, puis continuer le traitement pendant au moins 7 jours afin de conserver une activité facteur IX de 30 % à 60 % (UI/dl)

Prophylaxie

BeneFIX peut être administré dans le cadre d'une prophylaxie à long terme visant à prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B. Au cours d'une étude clinique dans la prophylaxie secondaire, la dose moyenne pour les patients préalablement traités (PTP) était de 40 UI/kg (extrêmes : 13 à 78 UI/kg) deux à trois fois par semaine.

Dans certains cas, en particulier chez les plus jeunes patients, des intervalles d'injection plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques de moins de 6 ans traités par BeneFIX, les données disponibles sont limitées, en ce qui concerne le traitement à la demande et en chirurgie.

La posologie moyenne (\pm écart type) en prophylaxie était de 63,7 (\pm 19,1) UI/kg à des intervalles de 3 à 7 jours. Chez les patients plus jeunes, des intervalles d'injection plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. La consommation de facteur IX en prophylaxie de routine chez 22 patients évaluable était de 4607 (\pm 1849) UI/kg par an et de 378 (\pm 152) UI/kg par mois.

Une surveillance étroite de l'activité plasmatique en facteur IX en fonction de l'indication clinique et le calcul des paramètres pharmacocinétiques tels que récupération et demi-vie doivent être effectués afin d'ajuster correctement les doses.

Population âgée

Les essais cliniques menés avec BeneFIX n'ont pas inclus suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. Comme avec tous les patients qui reçoivent BeneFIX, la dose à administrer chez les patients âgés doit être déterminée en fonction de chaque individu.

Mode d'administration

BeneFIX est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution du lyophilisat avec une solution stérile de chlorure de sodium (0,234%), voir rubrique 6.6.

BeneFIX doit être administré lentement. Dans la plupart des cas, un débit ≤ 4 ml/min a été utilisé. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient.

Si une réaction d'hypersensibilité suspectée semble liée à l'administration de BeneFIX, le débit de perfusion doit être réduit ou la perfusion interrompue (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Agglutination des globules rouges dans la tubulure ou la seringue

Des cas d'agglutination des globules rouges dans la tubulure ou la seringue lors de l'administration de BeneFIX ont été rapportés, sans effet indésirable associé. Pour minimiser la possibilité d'agglutination, il est important de limiter le volume de sang entrant dans la tubulure. Le sang ne doit pas entrer dans la seringue. Si une agglutination de globules rouges survient dans la tubulure ou la seringue, tout le matériel (tubulure, seringue, solution de BeneFIX) doit être jeté et l'administration doit être reprise en utilisant un nouveau kit.

Perfusion continue

L'administration en perfusion continue n'a pas été approuvée et n'est donc pas recommandée (voir également rubriques 4.4 et 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Les patients peuvent utiliser l'une des étiquettes détachables du flacon afin d'indiquer le numéro de lot dans leur carnet ou pour signaler des effets indésirables.

Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité peuvent apparaître avec BeneFIX. Ce médicament contient des traces de protéines de hamster. Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes pouvant menacer le pronostic vital sont survenues avec des facteurs IX, y compris BeneFIX. Si des symptômes d'hypersensibilité surviennent, il doit être recommandé aux patients d'arrêter immédiatement l'utilisation du médicament et de consulter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité : gêne respiratoire, dyspnée, œdème, urticaire, urticaire généralisée, prurit, oppression thoracique, bronchospasme, laryngospasme, respiration asthmatiforme, hypotension, vision trouble et anaphylaxie.

Dans certains cas, ces réactions ont pu évoluer vers une anaphylaxie sévère. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré. En cas de réactions allergiques sévères, un traitement substitutif doit être envisagé.

Inhibiteurs

L'apparition d'inhibiteurs est rare chez les patients préalablement traités (PTPs) par des préparations de facteur IX. Néanmoins, l'apparition d'inhibiteurs dirigés contre le facteur IX doit être étroitement surveillée chez les patients traités par BeneFIX. En effet, au cours des essais cliniques, un PTP traité par BeneFIX a développé un inhibiteur cliniquement significatif de faible titre, et compte-tenu que l'expérience de l'antigénicité du facteur IX recombinant est encore limitée, une surveillance étroite du développement d'inhibiteurs anti-facteur IX doit être effectuée. Le titre de l'inhibiteur devra être mesuré en Unités Bethesda à l'aide de tests biologiques appropriés.

Une corrélation entre l'apparition d'un inhibiteur du facteur IX et des réactions allergiques a été rapportée dans la littérature. Ainsi, la présence d'un inhibiteur doit être recherchée chez les patients présentant des réactions allergiques. À noter que les patients avec inhibiteur du facteur IX peuvent présenter un risque plus élevé d'anaphylaxie lors d'expositions répétées au facteur IX. Les données préliminaires permettent de penser qu'il pourrait exister une relation entre la présence de mutations de délétion majeures sur le gène du facteur IX d'un patient et un risque accru de formation d'un inhibiteur et de réactions d'hypersensibilité aiguë. Les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité aiguë doivent être surveillés étroitement chez les patients présentant des mutations de délétion majeures du gène du facteur IX, notamment pendant les premières phases d'exposition au produit.

En raison du risque de réactions allergiques pouvant survenir avec les préparations de facteur IX, les premières administrations doivent, selon avis médical, être réalisées en milieu hospitalier où un traitement des réactions allergiques peut être pris en charge.

Thrombose

Bien que BeneFIX ne contienne que du facteur IX, il existe un risque potentiel de thrombose et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). L'utilisation des concentrés de complexes facteur IX a été associée dans le passé à des complications thromboemboliques. Aussi, l'utilisation de produits contenant du facteur IX peut entraîner un risque potentiel chez les patients présentant des signes de fibrinolyse ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). En raison du risque potentiel de complications thrombotiques, une surveillance clinique des premiers signes de thrombose ou de coagulopathie de consommation et des tests biologiques appropriés doivent être effectués lors de l'administration de ce produit à des patients atteints de maladies hépatiques, en postopératoire, aux nouveau-nés ou à des patients à risque de thrombose ou de CIVD. Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement par le facteur IX recombinant doit être évalué par rapport au risque de complications.

La sécurité et l'efficacité d'une administration de BeneFIX en perfusion continue n'ont pas été établies (voir aussi rubriques 4.2 et 4.8). Lors du suivi post-commercialisation, des cas d'événements thrombotiques, incluant un syndrome de la veine cave supérieure (VCS) mettant en jeu le pronostic vital chez des nouveau-nés gravement malades recevant BeneFIX en perfusion continue avec un cathéter, ont été rapportés (voir aussi rubrique 4.8).

Événements cardiovasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, un traitement substitutif par Facteur IX peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Syndrome néphrotique

L'apparition d'un syndrome néphrotique après induction d'une tolérance immune avec de fortes doses de facteur IX plasmatique humain a été rapportée chez des patients atteints d'hémophilie B présentant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation de BeneFIX pour l'induction d'une tolérance immune n'ont pas été établies.

Populations spéciales

Les études cliniques avec BeneFIX n'ont pas permis d'obtenir des données suffisantes chez les patients non préalablement traités (PUPs).

Teneur en sodium

Après reconstitution, BeneFIX contient 0,2 mmol de sodium (4,6 mg) par flacon, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Selon la masse corporelle du patient et la posologie de BeneFIX, les patients peuvent recevoir plusieurs flacons. Ceci doit être pris en compte si le patient suit un régime hyposodé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction n'a été signalée entre le facteur IX de coagulation humain recombinant (ADNr) et d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude expérimentale de reproduction n'a été conduite chez l'animal. L'incidence de l'hémophilie B étant rare chez la femme, aucune expérience de l'utilisation du facteur IX lors de la grossesse et de l'allaitement n'est disponible. Par conséquent, le facteur IX recombinant ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

L'effet de BeneFIX sur la fécondité n'a pas été établi.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

BeneFIX n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (pouvant inclure angioedème, sensation de brûlure et de picotement au site de perfusion, frissons, bouffées vasomotrices, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration asthmatiforme) ont été observées et peuvent parfois évoluer vers une anaphylaxie sévère (notamment un état de choc). Dans certains cas, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère et se sont produites concomitamment au développement d'inhibiteurs du facteur IX (voir également rubrique 4.4). L'apparition d'un syndrome néphrotique après la tentative d'induction d'une tolérance immune a été rapportée chez des patients atteints d'hémophilie B ayant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.

Dans de très rares cas, le développement d'anticorps aux protéines de hamster avec des réactions d'hypersensibilité associées a été observé.

Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur IX. L'apparition d'inhibiteurs peut se manifester par une réponse clinique

insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie.

Il existe un risque d'épisodes thromboemboliques après l'administration de facteur IX, voir rubrique 4.4.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous est conforme à la classification du système d'organes de MedDRA [System Organ Class (SOC) et Preferred Term (PT)]. Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le tableau énumère les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez des patients précédemment traités et les effets indésirables identifiés après la mise sur le marché. Les fréquences reposent sur les effets indésirables apparus sous traitement, toutes causes confondues, lors d'essais cliniques regroupés portant sur 224 sujets.

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Cellulite au site de perfusion ^a	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Inhibition du facteur IX ^b	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité ^c		Réaction anaphylactique*
Affections du système nerveux	Céphalée ^d	Sensation vertigineuse ; dysgueusie	Somnolence ; tremblement	
Affections oculaires			Défauts visuels ^e	
Affections cardiaques			Tachycardie ^f	
Affections vasculaires		Phlébite ; bouffées vasomotrices ^g	Hypotension ^h	Syndrome de la veine cave supérieure ^{i,*} ; thrombose veineuse profonde* ; thrombose* ; thrombophlébite*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux ^j			
Affections gastro-intestinales		Vomissement ; nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash ^k ; urticaire		
Affections du rein et des voies urinaires			Infarctus rénal ^l	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Gêne thoracique ^o ; réaction au site de perfusion ⁿ ; douleur au site de perfusion ^m		Réponse thérapeutique inadéquate*
Investigations				Récupération en facteur IX inadéquate p, *
<p>* EI identifié après la mise sur le marché</p> <p>^a y compris cellulite</p> <p>^b formation transitoire d'inhibiteurs de faible titre</p> <p>^c y compris hypersensibilité médicamenteuse, angioedème, bronchospasme, respiration asthmatiforme, dyspnée et laryngospasme</p> <p>^d y compris migraine, céphalée d'origine sinusienne</p> <p>^e y compris scotome scintillant et vision trouble</p> <p>^f y compris fréquence cardiaque augmentée, tachycardie sinusale</p> <p>^g y compris bouffées de chaleur, sensation de chaleur, chaleur cutanée</p> <p>^h y compris pression artérielle diminuée</p> <p>ⁱ syndrome de la veine cave supérieure (VCS) chez des nouveau-nés dans un état critique, pendant une perfusion continue de BeneFIX via un cathéter veineux central</p> <p>^j y compris toux productive</p> <p>^k y compris éruption maculeuse, éruption papuleuse, éruption maculopapuleuse</p> <p>^l développé chez un patient positif aux anticorps de l'hépatite C 12 jours après une dose de BeneFIX pour un épisode hémorragique.</p> <p>^m y compris douleur au site d'injection, gêne au site de perfusion</p> <p>ⁿ y compris prurit au site de perfusion, érythème au site de perfusion</p> <p>^o y compris douleur thoracique et oppression thoracique</p> <p>^p Terme tel que rapporté. Aucun PT de MedDRA 17.1 n'a été identifié.</p>				

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité/réactions allergiques

Si une réaction d'hypersensibilité suspectée semble liée à l'administration de BeneFIX, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Développement d'inhibiteurs

Un inhibiteur cliniquement significatif de faible titre a été détecté chez un patient parmi 65 patients traités par BeneFIX (dont 9 ne participant qu'à l'étude chirurgicale) qui avaient antérieurement reçu des dérivés plasmatiques. Le traitement par BeneFIX a pu être poursuivi chez ce patient sans réaction anamnétique ou anaphylactique (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les réactions allergiques peuvent survenir plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes.

Les données sont insuffisantes pour documenter l'incidence d'apparition d'inhibiteurs chez les PUPs (voir également la rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté avec des facteurs IX de coagulation recombinants.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : facteur IX de coagulation, Antihémorragiques ; code ATC : B02BD04.

Mécanisme d'action

BeneFIX contient du facteur IX de coagulation recombinant (nonacog alfa). Le facteur IX recombinant est formé d'une simple chaîne glycoprotéique, de poids moléculaire d'environ 55 000 daltons et appartient à la famille des sérine-protéases des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants. Le facteur IX recombinant est une protéine obtenue à partir d'un ADN recombinant, ayant des caractéristiques structurelles et fonctionnelles comparables à celles du facteur IX endogène. Le facteur IX est activé par le complexe facteur tissulaire/facteur VII dans la voie extrinsèque et par le facteur XIa dans la voie intrinsèque de la coagulation. Le facteur IX activé, associé au facteur VIII activé, active le facteur X. Ceci aboutit finalement à la conversion de la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation du caillot. L'activité facteur IX est absente ou réduite de façon très importante chez les patients atteints d'hémophilie B chez qui un traitement substitutif peut être nécessaire.

Effets pharmacodynamiques

L'hémophilie B est un trouble de la coagulation sanguine héréditaire lié au sexe dû à une diminution du taux de facteur IX et qui se traduit par des hémorragies abondantes au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément, soit à la suite de traumatismes accidentels ou chirurgicaux. Grâce au traitement substitutif, les taux plasmatiques de facteur IX sont augmentés, permettant ainsi de corriger de façon temporaire le déficit en facteur IX et les prédispositions hémorragiques.

Population pédiatrique

L'analyse de l'efficacité dans l'étude 3090A1-301-WW a été réalisée sur 22 sujets pédiatriques évaluable sous traitement prophylactique, dont 4 patients sous traitement à la demande chez lesquels une prophylaxie a été rapidement instaurée. Deux patients ont subi des interventions chirurgicales (circoncision et pose d'un cathéter à chambre implantable). L'analyse de sécurité incluant 25 patients évaluable a été conforme au profil de sécurité attendu. Le seul événement indésirable grave documenté sous BeneFIX provient du seul PUP inclus, chez lequel une hypersensibilité et le développement d'inhibiteurs ont été observés.

Dans deux études menées en ouvert, BeneFIX a été administré avec une sécurité d'emploi à 100 UI/kg une fois par semaine. Toutefois, la demi-vie du produit (voir rubrique 5.2) et les données pharmacocinétiques limitées de cette étude pour l'administration une fois par semaine ne permettent pas de recommander ce schéma posologique en général pour la prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'hémophilie B sévère.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans une étude pharmacocinétique croisée randomisée, BeneFIX reconstitué dans une solution de chlorure de sodium à 0,234 % s'est révélé équivalent sur le plan pharmacocinétique à la précédente formulation de BeneFIX commercialisée (reconstituée dans de l'eau stérile) chez 24 patients précédemment traités (≥ 12 ans) à une dose de 75 UI/kg. Par ailleurs, les paramètres pharmacocinétiques ont été contrôlés chez 23 de ces patients après une administration répétée de BeneFIX pendant six mois et se sont révélés similaires à ceux relevés lors de l'évaluation initiale. Un résumé des données pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 1.

Tableau 1. Estimations des paramètres pharmacocinétiques pour BeneFIX (75 UI/kg) au début de l'étude et à 6 mois chez des patients atteints d'hémophilie B précédemment traités		
Paramètre	Début de l'étude n = 24 Moyenne ± ET	6 mois n = 23 Moyenne ± ET
C _{max} (UI/dl)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
ASC _∞ (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
Récupération (UI/dl par UI/kg)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18
Abréviations : ASC _∞ = aire sous la courbe concentration plasmatique-temps de zéro à l'infini ; C _{max} = pic de concentration ; t _{1/2} = demi-vie d'élimination plasmatique ; CL = clairance ; ET = Ecart-Type.		

Un modèle de pharmacocinétique de population a été développé à partir des données recueillies chez 73 patients âgés de 7 mois à 60 ans. Les paramètres calculés à l'aide du modèle final à deux compartiments sont présentés dans le Tableau 2. Les nourrissons et les enfants ont présenté une clairance plus élevée, un volume de distribution plus important, une demi-vie plus courte et une récupération plus faible que les adolescents et les adultes. La phase terminale de pharmacocinétique n'a pas été étudiée, en raison d'une absence de données de pharmacocinétique au-delà de 24 heures chez les sujets pédiatriques < 6 ans.

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques : moyenne ± ET calculée à partir des extrapolations bayésiennes individuelles de l'analyse pharmacocinétique de population					
Groupe d'âge (années)	Nourrissons < 2	Enfants 2 à < 6	Enfants 6 à < 12	Adolescents 12 à < 18	Adultes 18 à 60
Nombre de sujets	7	16	1	19	30
Clairance (ml/kg/h)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
Vd à l'état d'équilibre (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Demi-vie d'élimination (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Récupération (UI/dl par UI/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de carcinogénèse, sur les fonctions de reproduction et sur le développement fœtal n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
Saccharose
Glycine
L-histidine

Polysorbate 80

Solvant

Solution de chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Seul le nécessaire de perfusion fourni doit être utilisé. Des échecs de traitement peuvent survenir suite à l'adsorption de facteur IX de coagulation humain au niveau des surfaces internes de certains nécessaires de perfusion.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et doit être utilisé immédiatement, sans dépasser les 3 heures après reconstitution. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures à des températures ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI de poudre en flacon de 10 ml (verre de type 1) muni d'un bouchon (chlorobutyle) et d'un capuchon amovible (aluminium) et 5 ml de solvant limpide, incolore en seringue préremplie (verre de type 1) avec un bouchon-piston (bromobutyle), un capuchon d'embout (bromobutyle), et un dispositif de reconstitution avec un adaptateur pour flacon stérile, un nécessaire de perfusion stérile, deux tampons d'alcool, un pansement et une compresse de gaze.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

BeneFIX est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution de la poudre injectable lyophilisée avec le solvant fourni (0,234 % m/v de solution de chlorure de sodium) en seringue préremplie (voir aussi rubrique 3 de la notice pour les instructions de reconstitution).

BeneFIX, une fois reconstitué, contient du polysorbate-80 qui est connu pour augmenter le taux d'extraction de di-(2-éthylhexyl)phthalate (DEHP) à partir du chlorure de polyvinyle (PVC). Ceci doit être pris en considération lors de la préparation et de l'administration de BeneFIX. Il est important que les recommandations figurant en rubrique 4.2. soient suivies rigoureusement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Parce que l'utilisation de BeneFIX par perfusion continue n'a pas été évaluée, BeneFIX ne doit pas être mélangé avec des solutions pour perfusion ou donné dans un goutte-à-goutte.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 août 1997

Date du dernier renouvellement : 20 juillet 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DU CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BeneFIX 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

BeneFIX 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

BeneFIX 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

BeneFIX 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

BeneFIX 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

BeneFIX 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon : 250 UI de nanocog alfa (env. 50 UI/ml après reconstitution)

1 flacon : 500 UI de nonacog alfa (env. 100 UI/ml après reconstitution)

1 flacon : 1000 UI de nonacog alfa (env. 200 UI/ml après reconstitution)

1 flacon : 1500 UI de nonacog alfa (env. 300 UI/ml après reconstitution)

1 flacon : 2000 UI de nonacog alfa (env. 400 UI/ml après reconstitution)

1 flacon : 3000 UI de nonacog alfa (env. 600 UI/ml après reconstitution)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, glycine, L-histidine, chlorure de sodium et polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de 250 UI de nonacog alfa

1 flacon de 500 UI de nonacog alfa

1 flacon de 1000 UI de nonacog alfa

1 flacon de 1500 UI de nonacog alfa

1 flacon de 2000 UI de nonacog alfa

1 flacon de 3000 UI de nonacog alfa

1 seringue préremplie de 5 ml de solvant

1 dispositif de reconstitution avec un adaptateur pour flacon stérile

1 nécessaire de perfusion stérile

2 tampons d'alcool
1 pansement
1 compresse de gaze

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour voie intraveineuse, pour administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Utiliser uniquement la seringue préremplie de solvant fournie dans la boîte pour reconstitution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BeneFIX 250 UI, poudre pour solution injectable

BeneFIX 500 UI, poudre pour solution injectable

BeneFIX 1000 UI, poudre pour solution injectable

BeneFIX 1500 UI, poudre pour solution injectable

BeneFIX 2000 UI, poudre pour solution injectable

BeneFIX 3000 UI, poudre pour solution injectable

nonacog alfa (Facteur IX de coagulation recombinant)
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Injection à usage unique

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot
Voir l'étiquette du dessus (Lot, Exp.)

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 UI

500 UI

1000 UI

1500 UI

2000 UI

3000 UI

6. AUTRE

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

Utiliser uniquement la seringue préremplie fournie dans la boîte de reconstitution.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour BeneFIX

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Utiliser tout le contenu.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

Pfizer Europe MA EEIG

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Contient 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium (0,234%)

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

BeneFIX 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable
nonacog alfa (Facteur IX de coagulation recombinant)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que BeneFIX et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BeneFIX
3. Comment utiliser BeneFIX
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver BeneFIX
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BeneFIX et dans quels cas est-il utilisé

BeneFIX est un produit injectable; il s'agit d'un facteur IX de la coagulation qui est produit par la technologie de l'ADN recombinant. La substance active dans BeneFIX s'appelle nonacog alpha. Les personnes atteintes d'hémophilie B ne possèdent pas assez de facteur IX pour contrôler le saignement. BeneFIX se substitue au facteur IX chez les hémophiles B, ce qui permet la coagulation de leur sang. BeneFIX est produit par technique de recombinaison génétique (préparée en laboratoire), plutôt qu'isolé à partir de donneurs de sang normaux (facteur IX humain).

BeneFIX est indiqué dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) dans tous les groupes d'âge.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BeneFIX

Ne prenez jamais BeneFIX

- si vous êtes allergique au nonacog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster.

Avertissements et précautions

- Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser BeneFIX.

- Adressez-vous directement à votre médecin si l'hémorragie persiste.
- Des réactions allergiques peuvent apparaître. Ce médicament peut contenir des traces de protéines de hamster (voir la rubrique « Ne prenez jamais BeneFIX »). Des réactions allergiques généralisées pouvant menacer le pronostic vital (réactions allergiques sévères) sont survenues avec des préparations de facteur IX, y compris BeneFIX. Les signes précoces des réactions allergiques incluent une difficulté respiratoire, un essoufflement, un œdème, une urticaire, un prurit, une urticaire généralisée, une oppression thoracique, une respiration sifflante, une tension artérielle basse, une vision trouble et une anaphylaxie (réaction allergique sévère pouvant s'accompagner d'une difficulté à déglutir et/ou respirer, d'un visage ou de mains rouge(s) ou enflé(es)).
- Si des réactions allergiques ou allergiques généralisées apparaissent, **arrêtez immédiatement la perfusion et contactez votre médecin ou adressez-vous à un service d'urgences**. En cas de réactions allergiques sévères, un changement du traitement substitutif doit être envisagé.
- L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) est rare chez les patients qui ont été précédemment traités par des préparations de facteur IX. Cependant, comme tous les produits à base de facteur IX, l'apparition d'inhibiteurs anti-facteur IX doit être étroitement surveillée chez les patients traités par BeneFIX.
- Les résultats de la recherche ont montré une corrélation entre l'apparition d'un inhibiteur anti-facteur IX et des réactions allergiques. Ainsi, si vous développez des réactions allergiques telles que décrites ci-dessus, la présence d'un inhibiteur doit être recherchée. Il convient de noter que les patients avec un inhibiteur anti-facteur IX peuvent présenter un risque accru d'hypersensibilité généralisée au cours d'un traitement futur avec BeneFIX.
- La synthèse du facteur IX dans l'organisme est contrôlée par le gène du facteur IX. Les patients qui présentent des mutations spécifiques sur leur gène du facteur IX telles qu'une délétion majeure peuvent être plus susceptibles de développer un inhibiteur du facteur IX et/ou des réactions allergiques. Par conséquent, si vous êtes porteur d'une telle mutation, votre médecin peut vous surveiller étroitement pour détecter tout signe de réaction allergique, notamment au début du traitement avec BeneFIX.
- En raison du risque de réactions allergiques pouvant survenir avec le facteur IX, les premières administrations de BeneFIX doivent être réalisées en milieu hospitalier où un traitement des réactions allergiques peut être pris en charge.
- Même en l'absence d'inhibiteur anti-facteur IX, des doses plus élevées de BeneFIX peuvent être nécessaires par rapport à celles requises avec d'autres facteurs dérivés du plasma que vous avez peut-être utilisés précédemment. De ce fait, une surveillance étroite de l'activité plasmatique en facteur IX (qui mesure la capacité de votre sang à former des caillots) doit être réalisée pour ajuster correctement les doses. Si une hémorragie n'est pas contrôlée avec la dose recommandée, contactez votre médecin.
- Si vous souffrez d'une maladie du foie ou du cœur ou si vous avez été récemment opéré, vous présentez un risque élevé de complications au niveau de la coagulation (formation de caillots sanguins).
- L'apparition d'un syndrome néphrotique (troubles rénaux) avec de fortes doses de facteur IX dérivé du plasma a été rapportée chez des patients atteints d'hémophilie B présentant des inhibiteurs anti-facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.
- Les études cliniques n'ont pas permis d'obtenir suffisamment de données sur le traitement par BeneFIX des patients non préalablement traités (patients n'ayant jamais reçu une perfusion de facteur IX).

- Il est recommandé qu'à chaque utilisation de BeneFIX, vous indiquiez le nom et le numéro de lot du produit. Vous pouvez utiliser l'une des étiquettes détachables du flacon pour indiquer le numéro de lot dans votre carnet ou pour signaler des effets indésirables.

Autres médicaments et BeneFIX

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, vous ne pouvez recevoir BeneFIX que sur recommandations spécifiques de votre médecin. On ne sait pas si BeneFIX peut entraîner des lésions sur le bébé à naître lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Votre médecin peut vous conseiller d'arrêter le traitement par BeneFIX si vous allaitez ou si vous êtes enceinte.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

BeneFIX n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

BeneFIX contient du sodium

Après reconstitution, BeneFIX contient 0,2 mmol de sodium (4,6 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Cependant, selon votre masse corporelle et votre dose de BeneFIX, vous pouvez recevoir plusieurs flacons. Ceci doit être pris en compte si vous suivez un régime à faible teneur en sel.

3. Comment utiliser BeneFIX

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin vous indiquera la dose de BeneFIX que vous devez recevoir. Cette dose et la durée du traitement dépendront de vos propres besoins de traitement substitutif en facteur IX et de la vitesse à laquelle votre organisme consomme le facteur IX, ce qui sera vérifié régulièrement. Il pourra y avoir une différence dans la dose que vous recevez si vous passez d'une préparation de facteur IX dérivée du plasma à BeneFIX.

Votre médecin peut décider de modifier les doses de BeneFIX que vous devez recevoir lors de votre traitement.

Reconstitution et administration

Les procédures ci-dessous sont fournies en tant que lignes directrices pour la reconstitution et l'administration de BeneFIX. Les patients doivent suivre les procédures spécifiques de ponction veineuse indiquées par leur médecin.

BeneFIX est administré par perfusion intraveineuse (IV) après reconstitution de la poudre pour injection avec le solvant fourni en seringue préremplie (solution de chlorure de sodium [sel]).

Lavez-vous toujours les mains avant de réaliser les procédures suivantes. Une technique aseptique (ce qui signifie propre et sans germe) doit être utilisée au cours de la procédure de reconstitution.

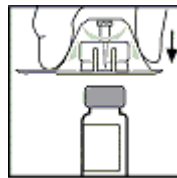
Reconstitution :

BeneFIX sera administré par perfusion intraveineuse (IV) après reconstitution avec un solvant stérile pour injection.

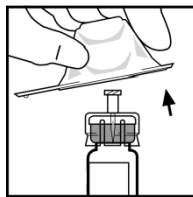
1. Amenez les flacons de poudre de BeneFIX et la seringue préremplie de solvant à température ambiante.
2. Enlevez la capsule en plastique du flacon de BeneFIX afin d'exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc.



3. Nettoyez le dessus du flacon à l'aide d'un tampon d'alcool fourni ou en utilisant une autre solution antiseptique, puis laissez sécher. Une fois nettoyé, ne pas toucher le bouchon en caoutchouc avec les doigts et veillez à ce qu'il n'entre pas en contact avec d'autres surfaces.
4. Retirez le papier plastifié protecteur de l'emballage en plastique transparent de l'adaptateur pour flacon. Ne pas retirer l'adaptateur de son emballage.
5. Placez le flacon sur une surface plane. Tout en tenant l'emballage de l'adaptateur, placez l'adaptateur sur le haut du flacon. Appuyez fermement sur l'emballage jusqu'à ce que la pointe de l'adaptateur pénètre dans le bouchon du flacon.

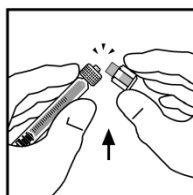


6. Retirez l'emballage de l'adaptateur pour flacon et jetez-le.

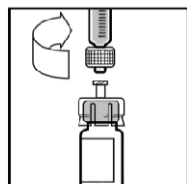


7. Vissez la tige du piston sur la seringue de solvant en le poussant et en le tournant fermement.

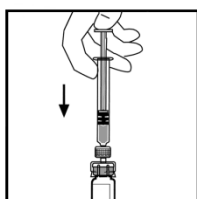
8. Cassez l'embout protecteur inviolable en plastique à l'extrémité de la seringue de solvant en le pliant vers le bas puis vers le haut jusqu'à ce qu'il se détache de la seringue. Ne touchez pas l'intérieur de l'embout ou l'extrémité de la seringue. Comme il peut être nécessaire de remplacer l'embout (si BeneFIX reconstitué n'est pas administré immédiatement), mettez-le de côté en le posant sur son extrémité supérieure.



9. Placez le flacon sur une surface plane. Fixez la seringue de solvant à l'adaptateur pour flacon en insérant son extrémité dans l'ouverture de l'adaptateur en poussant fermement et en tournant la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit complètement vissée.



10. Poussez lentement le piston pour injecter tout le solvant dans le flacon de BeneFIX.



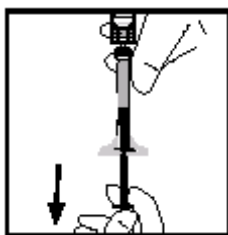
11. Sans enlever la seringue, faites tourner doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.



12. La solution finale obtenue doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence les fines particules en suspension avant administration. La solution doit être limpide et incolore.

Remarque : Si vous utilisez plus d'un flacon de BeneFIX par perfusion, chaque flacon doit être reconstitué selon les instructions précédentes. La seringue de solvant doit être retirée en laissant l'adaptateur pour flacon en place et une grande seringue à extrémité luer (dispositif qui relie la seringue au flacon) peut être utilisée pour retirer la solution reconstituée dans chaque flacon individuel.

13. S'assurer que le piston de la seringue est entièrement enfoncé, retournez le flacon. Aspirez lentement toute la solution dans la seringue.



14. Détachez la seringue de l'adaptateur pour flacon en tirant doucement et en tournant la seringue dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Jetez le flacon avec l'adaptateur attaché.

Remarque : Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, l'embout de la seringue doit être soigneusement remplacé. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue ou l'intérieur de l'embout.

BeneFIX doit être utilisé immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution. La solution reconstituée peut être conservée à température ambiante avant l'administration.

Administration (Injection intraveineuse) :

BeneFIX doit être administré à l'aide de la seringue de solvant préremplie fournie ou d'une seringue stérile en plastique à extrémité luer et à usage unique. De plus, la solution doit être prélevée du flacon à l'aide de l'adaptateur pour flacon.

BeneFIX doit être administré par voie intraveineuse en quelques minutes. Votre médecin pourra modifier la vitesse de perfusion afin d'assurer un confort maximal.

Des cas d'agrégation (agglutination) des globules rouges dans les tubulures de perfusion ou de la seringue lors de l'administration de BeneFIX ont été rapportés sans effet indésirable associé. Pour minimiser le risque d'agglutination, il est important de limiter le volume de sang entrant dans la tubulure. Le sang ne doit pas entrer dans la seringue. Si ce phénomène survient dans la tubulure ou la seringue, jetez tout le matériel (tubulure, seringue, solution de BeneFIX) et reprenez l'administration en utilisant un nouveau kit.

Comme l'utilisation de BeneFIX en perfusion continue (goutte à goutte) n'a pas été évaluée, BeneFIX ne doit pas être mélangé avec des solutions de perfusion ou être administré en perfusion continue.

Jetez dans un récipient destiné au recueil des déchets dangereux toute solution non utilisée, le(s) flacon(s) vide(s) et les aiguilles et seringues utilisées présentant un risque de blessure en cas de manipulation incorrecte.

Si vous avez utilisé plus de BeneFIX que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin si la dose de BeneFIX injectée est plus importante que celle préconisée par votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser BeneFIX

N'arrêtez pas de prendre BeneFIX sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Hypersensibilité/réactions allergiques

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec BeneFIX. Ces réactions peuvent inclure un œdème du visage ou de la gorge, une sensation de brûlure et de picotement au site de perfusion, des frissons, des bouffées de chaleur, des démangeaisons, un mal de tête, une urticaire, une baisse de la pression artérielle, une léthargie, des nausées, une agitation, un pouls rapide, une oppression thoracique, des fourmillements, des vomissements, une respiration sifflante). Dans certains cas, ces réactions ont évolué vers une hypersensibilité généralisée sévère. Les réactions allergiques peuvent se produire avec le développement d'un inhibiteur anti-facteur IX (voir également « Avertissements et précautions »).

Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital. Si des réactions d'allergie ou d'allergie généralisée apparaissent, **arrêtez immédiatement la perfusion et contactez immédiatement votre médecin ou adressez-vous à un service d'urgences**. Le traitement dépendra de la nature et de la gravité des effets indésirables (voir aussi « Avertissements et précautions »).

Développement d'inhibiteur

Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur IX. Si de tels inhibiteurs apparaissent, un signe peut-être une augmentation de la quantité de BeneFIX généralement requise pour traiter un saignement et un saignement continu après traitement. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie. Votre médecin peut vouloir vous surveiller pour le développement d'inhibiteurs (voir aussi « Avertissements et précautions »).

L'apparition d'un syndrome néphrotique après induction d'une tolérance immune avec de fortes doses de facteur IX dérivé de plasma a été rapportée chez des patients atteints d'hémophilie B avec un inhibiteur anti-facteur IX et des antécédents de réactions allergiques (voir aussi « Avertissements et précautions »).

Événements thrombotiques

BeneFIX peut augmenter le risque de thrombose (caillots sanguins anormaux) dans votre corps si vous avez des facteurs de risque de développer des caillots sanguins, incluant un cathéter veineux. Des cas sévères de formation de caillots, incluant des caillots sanguins mettant en jeu le pronostic vital chez des bébés gravement malades recevant BeneFIX en perfusion continue avec un cathéter veineux central, ont été rapportés. Des cas de thrombophlébite périphérique (douleur et rougeur des veines) et de thrombose veineuse profonde (caillots sanguins dans les extrémités) ont également été rapportés. Dans la majorité des cas, BeneFIX était administré en perfusion continue, ce qui n'est pas le mode d'administration recommandé.

Effets indésirables très fréquents pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Mal de tête
- Toux
- Fièvre

Effets indésirables fréquents pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Réactions d'hypersensibilité/allergie
- Sensations vertigineuses, modification du goût
- Douleur et rougeur des veines (phlébite), bouffées de chaleur

- Vomissements, nausées
- Éruption cutanée, urticaire
- Gêne thoracique (y compris douleur thoracique)
- Réaction au site de perfusion (y compris démangeaisons et rougeur au site de perfusion), douleur et gêne au site de perfusion

Effets indésirables peu fréquents pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs)
- Douleur et rougeur de la peau (cellulite au site de perfusion)
- Somnolence, tremblements
- Trouble de la vision (y compris vision trouble, apparition de taches/lumières)
- Pouls rapide, baisse de la pression artérielle
- Interruption de la circulation de sang vers le rein (infarctus rénal)

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Réaction anaphylactique
- Caillots sanguins anormaux (événements thrombotiques)
- Absence de réponse au traitement (absence d'arrêt ou de prévention des saignements)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BeneFIX

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage de la boîte et sur les étiquettes des flacons. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

BeneFIX doit être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C et doit être utilisé avant la date de péremption figurant sur l'étiquette.

Ne pas congeler pour éviter d'endommager la seringue préremplie.

Utilisez le produit reconstitué immédiatement ou dans les 3 heures.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide et incolore.

Utilisez exclusivement les seringues préremplies fournies dans la boîte pour la reconstitution. D'autres seringues stériles jetables peuvent être utilisées pour l'administration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BeneFIX

- La substance active est nonacog alfa (facteur IX de coagulation, recombinant). Chaque flacon de BeneFIX contient nominalelement 250, 500, 1000, 1500, 2000 ou 3000 UI de nonacog alfa.
- Les autres composants sont le saccharose, la glycine, le L-histidine, le polysorbate 80. Un solvant (solution de chlorure de sodium à 0,234 %) est également fourni pour la reconstitution.
- Après reconstitution avec le solvant fourni (solution de chlorure de sodium à 0,234 %), chaque flacon contient 50, 100, 200, 300, 400 ou 600 UI/ml (voir Tableau 1).

Tableau 1. Dosages de BeneFIX par ml de solution préparée

Quantités de BeneFIX par flacon	Quantités de BeneFIX pour 1 ml de solution injectable préparée
250 UI	50 UI
500 UI	100 UI
1000 UI	200 UI
1500 UI	300 UI
2000 UI	400 UI
3000 UI	600 UI

Comment se présente BeneFIX et contenu de l'emballage extérieur

BeneFIX est fourni en poudre pour injection dans un flacon en verre et un solvant fourni en seringue préremplie.

Le contenu de la boîte :

- Un flacon de poudre de BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 ou 3000 UI
- Une seringue préremplie de solvant de 5 ml de solution injectable stérile de chlorure de sodium (0,234%) pour reconstitution, avec un piston
- Un dispositif de reconstitution avec un adaptateur pour flacon stérile
- Un nécessaire stérile de perfusion
- Deux tampons d'alcool
- Un pansement
- Une compresse de gaze

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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 Α.Ε.
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 Unlimited
Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée estle {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.