PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BeneFIX 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 1.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 1.500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 2.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 3.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

BeneFIX 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Ena viala vsebuje nominalno 250 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 50 i.e. nonakoga alfa.

BeneFIX 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Ena viala vsebuje nominalno 500 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 100 i.e. nonakoga alfa.

BeneFIX 1.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Ena viala vsebuje nominalno 1.000 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 200 i.e. nonakoga alfa.

BeneFIX 1.500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Ena viala vsebuje nominalno 1.500 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 300 i.e. nonakoga alfa.

BeneFIX 2.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Ena viala vsebuje nominalno 2.000 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 400 i.e. nonakoga alfa.

BeneFIX 3.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Ena viala vsebuje nominalno 3.000 i.e. nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml (0,234-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injekcije en mililiter raztopine vsebuje približno 600 i.e. nonakoga alfa.

Aktivnost (i.e.) določamo z enofaznim koagulacijskim testom po Evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila BeneFIX je najmanj 200 i.e./mg beljakovin.

Zdravilo BeneFIX vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor IX (INN = nonakog alfa). Nonakog alfa je prečiščena beljakovina, ki ima 415 aminokislin v eni sami verigi. Ima primarno aminokislinsko sekvenco, ki je primerljiva z alelno obliko Ala148 iz plazme pridobljenega faktorja IX, in nekatere posttranslacijske modifikacije rekombinantne molekule se razlikujejo od tistih v molekuli, pridobljeni iz plazme. Rekombinantni koagulacijski faktor IX je glikoprotein, ki ga izločajo sesalske celice, pridobljene z genetskim inženiringom iz linije ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

BeneFIX 250 i.e., 500 i.e., 1.000 i.e., 1.500 i.e., 2.000 i.e., 3.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Bel/skoraj bel prašek in bister in brezbarven vehikel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX).

Zdravilo BeneFIX se lahko uporablja pri vseh starostnih skupinah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba izvajati pod nadzorom zdravnika, ki je izkušen v zdravljenju hemofilije.

Spremljanje zdravljenja
Med zdravljenjem je priporočljivo ustrezno določanje ravni faktorja IX, kar naj služi kot smernica za odmerjanje in pogostost ponovnih infuzij. Posamezni bolniki se lahko različno odzivajo na faktor IX, kar se kaže v različnih razpolovnih časih in porastih koncentracije faktorja IX. Pri bolnikih s premajhno ali prekomerno telesno maso bo morda treba prilagoditi odmerek, odvisen od telesne mase. Posebno v primeru večjih kirurških posegov je nujno treba natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja s pomočjo analize koagulacije (plazemska aktivnost faktorja IX).

Kadar aktivnost faktorja IX v bolnikovih krvnih vzorcih določamo z enofaznim koagulacijskim testom na podlagi *in vitro* tromboplastinskega časa (aPTČ - aktivirani parcialni tromboplastinski čas), lahko na rezultate aktivnosti faktorja IX pomembno vplivata vrsta reagenta za aPTČ in referenčni standard, ki ga uporabljamo pri testiranju. To je še posebej pomembno ob zamenjavi laboratorija in/ali reagentov za testiranje.

Odmerjanje
Odmerek in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja IX, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Število uporabljenih enot faktorja IX se izraža v mednarodnih enotah (i.e.), ki so prilagojene trenutnim standardom SZO za pripravke faktorja IX. Aktivnost faktorja IX v plazmi se izraža bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor IX v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja IX ustreza tej količini faktorja IX v enem ml normalne človeške plazme.

Zdravljenje po potrebi
Potrebni odmerek zdravila BeneFIX lahko izračunamo na podlagi ugotovitve, da ena enota aktivnosti faktorja IX na kilogram telesne mase pričakovano zviša raven faktorja IX v krvi za povprečno 0,8 i.e./dl (razpon od 0,4 do 1,4 i.e./dl) pri bolnikih ≥ 12 let (dodatne informacije so v poglavju 5.2).

Potreben odmerek se določi po naslednji formuli:

Število potrebnih i.e. faktorja IX	=	telesna masa (v kg)	X	želeno zvišanje faktorja IX (%) ali (i.e./dl)	X	recipročna vrednost ugotovljenega porasta

						koncentracije

Primer: za porast koncentracije za 0,8 i.e./dl je formula sledeča:

Število potrebnih i.e. faktorja IX	=	telesna masa (v kg)	X	želeno zvišanje faktorja IX (%) ali (i.e./dl)	X	1,3 i.e./kg

Količino in pogostost uporabe zdravila je treba prilagoditi glede na klinično učinkovitost v posameznem primeru.

V primeru naslednjih hemoragičnih dogodkov aktivnost faktorja IX ne sme pasti pod dano raven plazemske aktivnosti (v % normalne vrednosti ali v i.e./dl) v ustreznem obdobju. Naslednja preglednica nas lahko vodi pri odmerjanju v primerih krvavitev in operacije:

Stopnja krvavitve/Vrsta operativnega posega	**Potrebna raven faktorja IX (%) ali (i.e./dl)**	**Pogostost odmerkov (ure)/Trajanje zdravljenja (dnevi)**
Krvavitev		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico ali v ustno votlino	20-40	Ponovite vsakih 24 ur. Vsaj 1 dan, dokler sodeč po bolečini krvavitev ne izzveni ali je dosežena ozdravitev.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematom	30-60	Ponovite infuzijo vsakih 24 ur 3-4 dni ali dlje, dokler ne izzvenita bolečina in akutna nezmožnost.
Življenjsko ogrožajoče krvavitve	60-100	Ponovite infuzijo vsakih 8 do 24 ur, dokler nevarnost ne mine.
Operacije		
Manjše: vključno z ekstrakcijo zoba	30-60	Vsakih 24 ur, vsaj 1 dan, dokler se rana ne zaceli.
Večje	80-100 (pre- in postoperativno)	Ponovite infuzijo vsakih 8-24 ur, dokler se rana ustrezno ne zaceli, nato zdravljenje nadaljujte še vsaj 7 dodatnih dni, da aktivnost faktorja IX vzdržujete na 30 % do 60 % (i.e./dl).

Profilaksa
Zdravilo BeneFIX se lahko uporablja za dolgoročno profilakso krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B. V klinični študiji za rutinsko sekundarno profilakso je bil povprečni odmerek pri predhodno zdravljenih bolnikih (PTP – previously treated patients) 40 i.e./kg (razpon 13 do 78 i.e./kg) v presledkih 3 do 4 dni.

V nekaterih primerih, predvsem pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni krajši presledki med odmerjanjem ali večji odmerki.

Pediatrična populacija
Na voljo so omejeni podatki o zdravljenju po potrebi ali v primeru operacije pri pediatričnih bolnikih, ki so mlajši od 6 let in so bili zdravljeni z zdravilom BeneFIX.

Povprečni odmerek (± standardna deviacija) za profilakso je 63,7 (± 19,1) i.e./kg v presledkih od 3 do 7 dni. Pri mlajših bolnikih bodo morda potrebni krajši presledki med odmerki ali večji odmerki. Poraba faktorja IX za rutinsko profilakso pri 22 ovrednotenih bolnikih je bila 4.607 (± 1.849) i.e./kg na leto in 378 (± 152) i.e./kg na mesec.

Skrbno je treba spremljati plazemsko aktivnost faktorja IX, kot je to klinično indicirano, pa tudi izračunavati farmakokinetične parametre, na primer porast koncentracije faktorja IX in razpolovni čas, da lahko odmerek ustrezno prilagodimo.

Starejši bolniki
V kliničnih študijah z zdravilom BeneFIX ni sodelovalo dovolj oseb, starih 65 let ali več, da bi določili, ali se odzivajo drugače kot mlajše osebe. Kot pri vseh bolnikih, ki prejemajo zdravilo BeneFIX, mora biti odmerjanje prilagojeno posamezniku.

Način uporabe
Zdravilo BeneFIX se daje z intravensko infuzijo po rekonstituciji liofiliziranega praška za raztopino za injiciranje s sterilno 0,234 % raztopino natrijevega klorida (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo BeneFIX je treba infundirati z majhno hitrostjo. V večini primerov so uporabljali hitrost infuzije do 4 ml na minuto. Hitrost dajanja zdravila je treba prilagoditi bolnikovemu počutju.

Če se pojavi kakršnakoli domnevna preobčutljivostna reakcija, ki bi lahko bila povezana z uporabo zdravila BeneFIX, moramo zmanjšati hitrost infuzije ali infuzijo prekiniti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Aglutinacija rdečih krvničk v infuzijskem sistemu/brizgi
Obstajajo poročila o aglutinaciji rdečih krvničk v infuzijskem sistemu/brizgi ob dajanju zdravila BeneFIX. V povezavi s tem pojavom niso poročali o neželenih učinkih. Pomembno je, da omejite količino krvi, ki vstopi v infuzijski sistem, s čimer zmanjšate možnost aglutinacije. Kri ne sme vstopiti v brizgo. Če opazite aglutinacijo rdečih krvničk v infuzijskem sistemu/brizgi, zavrzite ves material (infuzijski sistem, brizgo in raztopino zdravila BeneFIX) in aplikacijo nadaljujte z novim zavitkom.

Kontinuirana infuzija
Dajanje s kontinuirano infuzijo ni odobreno in ni priporočljivo (glejte tudi poglavji 4.4 in 6.6).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znana alergijska reakcija na beljakovine hrčka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.
Bolniki lahko eno od nalepk na viali nalepijo v svoj dnevnik, da dokumentirajo številko serije ali za poročanje o kakršnihkoli neželenih učinkih.

Preobčutljivost
Pri zdravilu BeneFIX so možne preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Zdravilo vsebuje sledove beljakovin hrčka. Pri zdravilih s faktorjem IX, vključno z zdravilom BeneFIX, so se pojavile anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, ki so lahko bile življenjsko ogrožajoče. Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, je treba bolnikom svetovati, naj nemudoma prekinejo uporabo zdravila in se posvetujejo z zdravnikom. Bolnike je treba poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, kot

so oteženo dihanje, kratka sapa, otekanje, izpuščaji, generalizirana urtikarija, srbenje, tiščanje v prsnem košu, bronhospazem, laringospazem, sopenje, hipotenzija, zamegljen vid in anafilaksija.

V nekaterih primerih so te reakcije napredovale do hude anafilaksije. V primeru šoka se ravnajte po trenutno veljavnih medicinskih standardih za zdravljenje šoka. V primeru hudih alergijskih reakcij je treba razmisliti o drugih hemostatičnih ukrepih.

Inhibitorji
Pojav inhibitorjev pri predhodno zdravljenih bolnikih (PTP) z zdravili, ki vsebujejo faktor IX, je redek. Ker se je med kliničnimi študijami pri enem PTP, zdravljenim z zdravilom BeneFIX, razvil klinično pomemben inhibitor, ki je zmanjševal odziv, in je izkušenj z antigenostjo rekombinantnega faktorja IX zaenkrat še malo, je treba bolnike, zdravljene z zdravilom BeneFIX, skrbno spremljati glede morebitnega razvoja inhibitorjev faktorja IX, ki jih je treba titrirati v enotah Bethesda z ustreznim biološkim testiranjem.

Obstajajo literaturna poročila, ki kažejo korelacijo med pojavom inhibitorja faktorja IX in alergijskimi reakcijami, zato moramo bolnike, ki doživijo alergijsko reakcijo, testirati na prisotnost inhibitorja. Opozoriti je treba, da utegnejo biti bolniki z inhibitorji faktorja IX ob poznejšem ponovnem stiku s faktorjem IX v večji nevarnosti anafilaksije. Preliminarni podatki kažejo na možnost obstoja povezave med prisotnostjo pomembnejših delecijskih mutacij na bolnikovem genu za faktor IX in zvečanim tveganjem za nastanek inhibitorjev in akutnih preobčutljivostnih reakcij. Bolnike z znanimi pomembnejšimi delecijskimi mutacijami na genu za faktor IX moramo skrbno opazovati glede znakov in simptomov akutnih preobčutljivostnih reakcij, še posebej v zgodnjih fazah začetne izpostavljenosti zdravilu.

Zaradi tveganja alergijskih reakcij pri koncentratih faktorja IX je treba opraviti začetne aplikacije faktorja IX, če lečeči zdravnik tako presodi, pod medicinskim nadzorom, kjer je možno nuditi ustrezno medicinsko oskrbo v primeru alergijskih reakcij.

Tromboza
Čeprav zdravilo BeneFIX vsebuje samo faktor IX, se moramo zavedati tveganja tromboze in diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC). Ker je bila uporaba koncentratov kompleksa faktorja IX zgodovinsko povezana z razvojem trombemboličnih komplikacij, je lahko uporaba zdravil, ki vsebujejo faktor IX, potencialno nevarna pri bolnikih z znaki fibrinolize in bolnikih z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC). Zaradi možnosti trombotičnih zapletov je potreben klinični nadzor glede zgodnjih znakov trombotične in porabnostne koagulopatije z ustreznim biološkim testiranjem, ko dajemo to zdravilo bolnikom z boleznimi jeter, bolnikom po operaciji, novorojenčkom ali bolnikom, pri katerih obstaja nevarnost trombotičnih pojavov ali DIC. Pri teh stanjih je treba pretehtati korist zdravljenja z zdravilom BeneFIX v primerjavi s tveganjem za omenjene zaplete.

Varnost in učinkovitost dajanja zdravila BeneFIX s kontinuirano infuzijo nista bili dokazani (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.8). Obstajajo poročila iz obdobja trženja zdravila o trombotičnih dogodkih, vključno z življenjsko ogrožajočim sindromom zgornje vene kave (SVC) pri kritično bolnih novorojenčkih med prejemanjem kontinuirane infuzije zdravila BeneFIX skozi centralni venski kateter (glejte tudi poglavje 4.8).

Srčno-žilni dogodki
Pri bolnikih z obstoječimi dejavniki srčno-žilnega tveganja lahko nadomestno zdravljenje z zdravilom s faktorjem IX poveča srčno-žilno tveganje.

Nefrotski sindrom
Pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX in anamnezo alergijske reakcije so poročali o nefrotskem sindromu po poskusu indukcije imunske tolerance. Varnost in učinkovitost uporabe zdravila BeneFIX za indukcijo imunske tolerance nista bili dokazani.

Posebne populacije

V kliničnih študijah še ni dovolj podatkov o zdravljenju bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni (PUP - previously untreated patients) z zdravilom BeneFIX.

Vsebnost natrija
Po rekonstituciji zdravilo BeneFIX vsebuje 0,2 mmol (4,6 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Glede na telesno maso bolnika in odmerjanje zdravila BeneFIX lahko bolniki prejmejo več vial. To je treba upoštevati, če je bolnik na dieti z majhnim vnosom soli.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravil s humanim koagulacijskim faktorjem IX (rDNA) z drugimi zdravili niso poročali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije o vplivu faktorja IX na razmnoževanje pri živalih niso bile izvedene. Ker se hemofilija B pri ženskah pojavlja redko, izkušenj z uporabo faktorja IX med nosečnostjo in dojenjem ni na voljo. Zato naj se faktor IX uporablja med nosečnostjo in dojenjem le, če je to nujno potrebno.

Vpliv zdravila BeneFIX na plodnost ni bil dokazan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo BeneFIX nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Opazili so preobčutljivostne ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu infuzije, mrzlico, zardevanje, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsnem košu, mravljinčenje, bruhanje, sopenje), ki se lahko v nekaterih primerih razvijejo v hudo anafilaksijo (vključno s šokom). V nekaterih primerih so se te reakcije razvile v hudo anafilaksijo in so se pojavile v tesni časovni povezavi z razvojem inhibitorjev faktorja IX (glejte tudi poglavje 4.4). Pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX in anamnezo alergijske reakcije so poročali o nefrotskem sindromu po poskusu indukcije imunske tolerance.

Razvoj protiteles proti beljakovinam hrčka s povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami so opazili zelo redko.

Pri bolnikih s hemofilijo B se lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorji) proti faktorju IX. Če se taki inhibitorji pojavijo, se lahko stanje pokaže kot nezadosten klinični odziv. V teh primerih je priporočljivo, da se obrnete na specializiran center za hemofilijo.

Po uporabi zdravil s faktorjem IX obstaja tveganje za pojav trombemboličnih epizod (glejte poglavje 4.4).

Preglednica neželenih učinkov
Spodnja preglednica temelji na organskih sistemih po MedDRA (SOC – System Organ Class in ravni prednostnih izrazov). Pogostnost je ocenjena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V preglednici so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih predhodno zdravljenih bolnikov in ki so jih odkrili v obdobju trženja. Pogostnost temelji na neželenih učinkih iz vseh vzrokov, ki so se pojavili med zdravljenjem v združenih kliničnih preskušanjih z 224 preskušanci.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	**Zelo pogosti ≥ 1/10**	**Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10**	**Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100**	**Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)**
Infekcijske in parazitske bolezni			celulitis na mestu infundiranja[a]	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			inhibicija faktorja IX[b]	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost[c]		anafilaktična reakcija*
Bolezni živčevja	glavobol[d]	omotica, disgevzija	somnolenca, tremor	
Očesne bolezni			poslabšanje vida[e]	
Srčne bolezni			tahikardija[f]	
Žilne bolezni		flebitis, zardevanje[g]	hipotenzija[h]	sindrom zgornje vene kave[i], *, globoka venska tromboza*, tromboza*, tromboflebitis*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj[j]			
Bolezni prebavil		bruhanje, navzea		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj[k], urtikarija		
Bolezni sečil			infarkt ledvice[l]	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	nelagodje v prsnem košu[o], reakcija na mestu infundiranja[n], bolečina na mestu infundiranja[m]		nezadosten odziv na zdravljenje*
Preiskave				nezadosten porast faktorja IX[p], *

* neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja
[a] vključno s celulitisom
[b] tvorba nizkih titrov prehodnih inhibitorjev
[c] vključno s preobčutljivostjo na zdravilo, angioedemom, bronhospazmom, sopenjem, dispnejo in laringospazmom
[d] vključno z migreno, sinusnim glavobolom
[e] vključno s teihopsijo in zamegljenim vidom
[f] vključno s povečanim srčnim utripom, sinusno tahikardijo
[g] vključno z vročinskimi oblivi, občutkom vročine, toplo kožo
[h] vključno z znižanjem krvnega tlaka
[i] sindrom zgornje vene kave pri kritično bolnih novorojenčkih med prejemanjem kontinuirane infuzije zdravila BeneFIX skozi centralni venski kateter
[j] vključno s produktivnim kašljem

[k]	vključno z makuloznim izpuščajem, papuloznim izpuščajem, makulopapuloznim izpuščajem
[l]	pojavil se je pri bolniku, pozitivnem na protitelesa proti hepatitisu C, 12 dni po odmerku zdravila BeneFIX zaradi epizode krvavitve.
[m]	vključno z bolečino na mestu injiciranja, neprijetnim občutkom na mestu infundiranja
[n]	vključno s pruritusom na mestu infundiranja, eritemom na mestu infundiranja
[o]	vključno z bolečino v prsnem košu in tiščanjem v prsnem košu
[p]	to je dobesedni izraz. V MedDRA 17.1 ni prednostnega izraza (PT – Preferred Term).

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivostne/alergijske reakcije
Če se pojavi kakršnakoli domnevna preobčutljivostna reakcija, ki bi lahko bila povezana z uporabo zdravila BeneFIX, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Razvoj inhibitorja
Klinično pomemben inhibitor, ki je zmanjšal odziv na zdravljenje, so odkrili pri 1 od 65 bolnikov (vključno z 9 bolniki, ki so sodelovali le v kirurški študiji), zdravljenih z zdravilom BeneFIX, ki so predhodno prejeli zdravila, pridobljena iz plazme. Ta bolnik je lahko nadaljeval zdravljenje z zdravilom BeneFIX brez anamnestičnega porasta inhibitorja ali anafilaksije (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija
Pri otrocih se lahko alergijske reakcije pojavijo pogosteje kot pri odraslih.

Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko posredovali informacije o incidenci pojavljanja inhibitorjev pri PUP (glejte tudi poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravilih z rekombinantnim koagulacijskim faktorjem IX niso poročali o nobenih simptomih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, krvni koagulacijski faktor IX; oznaka ATC: B02BD04

Mehanizem delovanja
Zdravilo BeneFIX vsebuje rekombinantni koagulacijski faktor IX (nonakog alfa). Rekombinantni koagulacijski faktor IX je glikoprotein z eno samo verigo s približno molekulsko maso 55.000 daltonov, ki je član skupine serinskih proteaz, od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev. Rekombinantni koagulacijski faktor IX je rekombinantno beljakovinsko zdravilo na podlagi DNA, katerega strukturne in funkcijske značilnosti so primerljive z endogenim faktorjem IX. Faktor IX se aktivira s kompleksom faktorja VII/tkivnega faktorja v ekstrinzični poti in s faktorjem XIa v intrinzični koagulacijski poti. Aktivirani faktor IX v kombinaciji z aktiviranim faktorjem VIII aktivira faktor X, ki povzroči pretvorbo protrombina v trombin. Trombin nato pretvori fibrinogen v fibrin in nastane strdek. Pri bolnikih s hemofilijo B aktivnosti faktorja IX ni ali je močno zmanjšana, tako da utegne biti potrebno nadomestno zdravljenje.

Farmakodinamični učinki
Hemofilija B je spolno vezana dedna bolezen motnje koagulacije krvi zaradi zmanjšane ravni faktorja IX in povzroča obilne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano, bodisi zaradi nezgodne ali kirurške travme. Z nadomestnim zdravljenjem se zviša plazemska raven faktorja IX, kar omogoči začasno korekcijo pomanjkanja faktorja in korekcijo nagnjenosti h krvavitvi.

Pediatrična populacija
Analiza učinkovitosti v študiji 3090A1-301-WW je temeljila na 22 ovrednotenih pediatričnih osebah, ki so se zdravile profilaktično, vključno s 4 bolniki, ki so se zdravili po potrebi in so kmalu prešli na profilaktično zdravljenje. Pri dveh bolnikih so izvedli kirurški poseg (cirkumcizija in vstavitev katetra s portom). Analiza varnosti 25 ovrednotenih bolnikov je dala varnostni profil, ki ustreza pričakovanjem. O edinemu zabeleženemu resnemu neželenemu učinku v povezavi z zdravilom BeneFIX so poročali pri edinemu vključenemu PUP, ki se mu je pojavila preobčutljivost in razvoj inhibitorja.

V dveh odprtih študijah so ugotovili, da je mogoče zdravilo BeneFIX varno uporabljati v odmerku 100 i.e./kg enkrat na teden. Vendar zaradi razpolovnega časa zdravila (glejte poglavje 5.2) in omejenih podatkov iz farmakokinetičnih študij za režim enkrat na teden na splošno tega režima ni mogoče priporočiti za dolgotrajno profilakso pri bolnikih s hudo hemofilijo B.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V randomizirani, navzkrižni farmakokinetični študiji so pri 24 predhodno zdravljenih bolnikih (≥ 12 let) pokazali, da je zdravilo BeneFIX v odmerku 75 i.e./kg, rekonstituirano v vehiklu 0,234 % natrijevega klorida, farmakokinetično ekvivalentno predhodno trženemu zdravilu BeneFIX (rekonstituiranemu z vodo za injekcije). Poleg tega so pri 23 od teh bolnikov šest mesecev spremljali farmakokinetične parametre po večkratnem odmerjanju zdravila BeneFIX in ugotovili, da so v primerjavi s parametri, pridobljenimi pri prvotni oceni, nespremenjeni. Povzetek farmakokinetičnih podatkov je predstavljen v preglednici 1.

Preglednica 1. Ocene farmakokinetičnih parametrov za zdravilo BeneFIX (75 i.e./kg) v izhodišču in v 6. mesecu pri predhodno zdravljenih bolnikih s hemofilijo B

Parameter	Izhodišče n = 24 povprečje ± SD	6. mesec n = 23 povprečje ± SD
C_{max} (i.e./dl)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
AUC_{∞} (i.e.·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
Porast koncentracije faktorja IX (i.e./dl na i.e./kg)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18

Kratice: AUC_{∞} = površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa, od časa nič do neskončnosti; C_{max} = največja plazemska koncentracija; $t_{1/2}$ = razpolovni čas izločanja v plazmi; CL = očistek; SD = standardna deviacija.

S podatki, ki so jih zbrali pri 73 bolnikih, starih od 7 mesecev do 60 let, so razvili populacijski farmakokinetični model. Parametri, ki so jih ocenili s pomočjo končnega 2-prostornega modela, so prikazani v preglednici 2. Dojenčki in otroci imajo večji očistek, večji volumen porazdelitve, krajši razpolovni čas in manjši porast koncentracije faktorja IX v primerjavi z mladostniki in odraslimi. Končna faza ni nedvoumno raziskana zaradi pomanjkanja podatkov po 24 urah pri pediatričnih osebah, starih < 6 let.

Preglednica 2. Povprečni ± SD farmakokinetični parametri na osnovi posameznih Bayesovih ocen iz populacijske farmakokinetične analize					
Starostna skupina (leta)	Dojenčki < 2	Otroci 2 do < 6	Otroci 6 do < 12	Mladostniki 12 do < 18	Odrasli 18 do 60
Število oseb	7	16	1	19	30
Očistek (ml/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
Vss (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Razpolovni čas izločanja (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Porast koncentracije faktorja IX (i.e./dl na i.e./kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije kancerogenosti in vpliva na plodnost in na razvoj ploda niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek
saharoza
glicin
L-histidin
polisorbat 80

Vehikel
raztopina natrijevega klorida

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Uporabljati se sme le priloženi infuzijski sistem. Zaradi adsorpcije humanega koagulacijskega faktorja IX na notranjo površino nekaterih vrst infuzijske opreme lahko pride do neuspeha zdravljenja.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rekonstituirano zdravilo ne vsebuje konzervansa in ga je treba uporabiti takoj, najpozneje pa 3 ure po rekonstituciji. Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 3 ure pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

BeneFIX 250 i.e., 500 i.e., 1.000 i.e., 1.500 i.e., 2.000 i.e., 3.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 250 i.e., 500 i.e., 1.000 i.e., 1.500 i.e., 2.000 i.e., 3.000 i.e. praška v 10-mililitrski viali (steklo tipa I) z zamaškom (iz klorobutila) in zaporko (iz aluminija) in 5 ml bistrega in brezbarvnega vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I), zamašeni z batom (iz bromobutila), s koničastim pokrovčkom (iz bromobutila) in sterilnim rekonstitucijskim nastavkom za vialo, sterilen infuzijski sistem, dva alkoholna zloženca, obliž in blazinica iz gaze.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo BeneFIX se daje z intravensko infuzijo po rekonstituciji liofiliziranega praška za injiciranje s priloženim vehiklom (0,234-odstotno (m/v) raztopino natrijevega klorida) v napolnjeni brizgi (za navodila za rekonstitucijo glejte tudi poglavje 3 navodila za uporabo).

Kadar je rekonstituirano, zdravilo BeneFIX vsebuje polisorbat-80, za katerega je znano, da poveča hitrost izločanja di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilklorida (PVC). To je treba upoštevati pri pripravi in dajanju zdravila BeneFIX. Pomembno je, da dosledno upoštevate navodila v poglavju 4.2.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Ker uporabe zdravila BeneFIX s kontinuirano infuzijo niso ovrednotili, zdravila BeneFIX ne smete mešati z raztopinami za infundiranje ali dajati v kapalni infuziji.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. avgust 1997
Datum zadnjega podaljšanja: 20. julij 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

BeneFIX 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

BeneFIX 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

BeneFIX 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

BeneFIX 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

BeneFIX 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

BeneFIX 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

nonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala: 250 i.e. nonakoga alfa (pribl. 50 i.e./ml po rekonstituciji).

1 viala: 500 i.e. nonakoga alfa (pribl. 100 i.e./ml po rekonstituciji).

1 viala: 1.000 i.e. nonakoga alfa (pribl. 200 i.e./ml po rekonstituciji).

1 viala: 1.500 i.e. nonakoga alfa (pribl. 300 i.e./ml po rekonstituciji).

1 viala: 2.000 i.e. nonakoga alfa (pribl. 400 i.e./ml po rekonstituciji).

1 viala: 3.000 i.e. nonakoga alfa (pribl. 600 i.e./ml po rekonstituciji).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Saharoza, glicin, L-histidin, natrijev klorid, polisorbat 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala z 250 i.e. nonakoga alfa
1 viala s 500 i.e. nonakoga alfa
1 viala s 1.000 i.e. nonakoga alfa
1 viala s 1.500 i.e. nonakoga alfa
1 viala z 2.000 i.e. nonakoga alfa
1 viala s 3.000 i.e. nonakoga alfa

1 napolnjena injekcijska brizga s 5 ml vehikla

1 sterilen rekonstitucijski nastavek za vialo
1 sterilen infuzijski sistem
2 alkoholna zloženca
1 obliž
1 blazinica iz gaze

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo, samo za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Za rekonstitucijo uporabite samo napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom, ki je priložena v škatli.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do
Porabite takoj ali v 3 urah po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

BeneFIX 250 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

BeneFIX 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

BeneFIX 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

BeneFIX 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

BeneFIX 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

BeneFIX 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

nonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Injekcija za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

Glejte sprednjo oznako (Številka serije, Uporabno do)

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 i.e.

500 i.e.

1.000 i.e.

1.500 i.e.

2.000 i.e.

3.000 i.e.

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Za rekonstitucijo uporabite samo napolnjeno injekcijsko brizgo, ki je priložena v škatli.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA BRIZGI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo BeneFIX

za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Porabite vso vsebino.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

Pfizer Europe MA EEIG

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Vsebuje 5 ml 0,234-odstotne raztopine natrijevega klorida za injekcije.

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

BeneFIX 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 1.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 1.500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 2.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
BeneFIX 3.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
nonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo
1. Kaj je zdravilo BeneFIX in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo BeneFIX
3. Kako uporabljati zdravilo BeneFIX
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila BeneFIX
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo BeneFIX in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo BeneFIX je zdravilo za injiciranje s (koagulacijskim) faktorjem IX, izdelanim s tehnologijo rekombinantne DNA. Učinkovina v zdravilu BeneFIX je nonakog alfa. Ljudje s prirojeno hemofilijo B (Christmasova bolezen) nimajo dovolj koagulacijskega faktorja IX za nadzor krvavitve. Zdravilo BeneFIX deluje tako, da pri bolnikih s hemofilijo B nadomesti faktor IX in omogoči strjevanje krvi.

Zdravilo BeneFIX se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri bolnikih s hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX) pri vseh starostnih skupinah.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo BeneFIX

Ne uporabljajte zdravila BeneFIX

- če ste alergični na nonakog alfa ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na beljakovine hrčka.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Pred začetkom uporabe zdravila BeneFIX se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Če se vam krvavitev ne ustavi, kot ste pričakovali, nemudoma obiščite zdravnika.

- Možne so alergijske reakcije. Zdravilo lahko vsebuje sledove beljakovin hrčka (glejte "Ne uporabljajte zdravila BeneFIX"). Pri zdravilih s faktorjem IX, vključno z zdravilom BeneFIX,

se pojavljajo anafilaktične reakcije (hude alergijske reakcije), ki so lahko življenjsko ogrožajoče. Zgodnji znaki alergijskih reakcij vključujejo težko dihanje, kratko sapo, otekanje, izpuščaje, srbenje, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsnem košu, sopenje, nizek krvni tlak, zamegljen vid in anafilaksijo (huda alergijska reakcija, ki lahko povzroči težave pri požiranju in/ali dihanju, rdeč ali otekel obraz in/ali roke).

- Če se pojavijo alergijske reakcije ali reakcije anafilaktičnega tipa, **nemudoma prekinite infuzijo in obiščite zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč**. V primeru hudih alergijskih reakcij je treba razmisliti o zdravljenju s kakšnim drugim zdravilom.

- Aktivnost nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorji) se občasno pojavijo pri bolnikih, ki so že prejemali zdravila, ki vsebujejo faktor IX. Vendar pa vas bo, tako kot pri vseh zdravilih, ki vsebujejo faktor IX, treba med zdravljenjem z zdravilom BeneFIX skrbno spremljati glede razvoja inhibitorjev faktorja IX.

- Raziskave so pokazale, da obstaja povezava med pojavom inhibitorja faktorja IX in alergijskimi reakcijami. Če boste doživeli alergijske reakcije, kot so opisane zgoraj, vas bo zato treba testirati na prisotnost inhibitorja. Upoštevati je treba, da utegnejo imeti bolniki z inhibitorjem faktorja IX večje tveganje za anafilaksijo med prihodnjim zdravljenjem z zdravilom BeneFIX.

- Nastajanje faktorja IX v telesu nadzira gen za faktor IX. Pri bolnikih, ki imajo določene mutacije na genu za faktor IX, kot na primer pomembnejše delecije, je verjetneje, da bodo razvili inhibitor faktorja IX in/ali doživeli alergijske reakcije. Zato vas zdravnik utegne skrbneje spremljati glede znakov alergijske reakcije, če je znano, da imate tako mutacijo, še posebej takrat, ko začnete prvič jemati zdravilo BeneFIX.

- Zaradi tveganja alergijskih reakcij pri faktorju IX je treba začetne aplikacije zdravila BeneFIX opraviti pod medicinskim nadzorom, kjer vam bo v primeru alergijskih reakcij možno nuditi ustrezno medicinsko oskrbo.

- Celo v odsotnosti inhibitorja faktorja IX utegnejo biti potrebni večji odmerki zdravila BeneFIX, kot so potrebni za druga zdravila, ki vsebujejo faktor IX, pridobljen iz plazme, in ki ste jih morda jemali pred tem. Zato je treba natančno spremljati aktivnost faktorja IX v plazmi (le-ta meri sposobnost vaše krvi za strjevanje), da lahko ustrezno prilagodimo odmerke. Če priporočeni odmerek ne obvlada krvavitve, se posvetujte z zdravnikom.

- Če imate bolezen jeter ali srca ali če ste bili pred nedavnim operirani, je tveganje za zaplete s strjevanjem krvi (koagulacijo) zvečano.

- Pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX, ki so v preteklosti doživeli alergijske reakcije, poročajo o motnji delovanja ledvic (nefrotskem sindromu) po prejemu velikih odmerkov faktorja IX, pridobljenega iz plazme.

- Iz kliničnih študij pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom BeneFIX in pred tem niso prejemali zdravljenja (bolniki, ki nikoli niso prejeli infuzije faktorja IX), še niso pridobili dovolj podatkov.

- Priporočljivo je, da ob vsaki uporabi zdravila BeneFIX zabeležite ime in številko serije zdravila. Eno od nalepk na viali lahko uporabite, da dokumentirate številko serije v svojem dnevniku ali za poročanje o neželenih učinkih.

Druga zdravila in zdravilo BeneFIX

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, smete uporabiti zdravilo BeneFIX le po posebnem navodilu zdravnika. Ni znano, ali lahko zdravilo BeneFIX, če ga prejemajo nosečnice, povzroči okvaro nerojenega otroka. Če dojite ali zanosite, vam utegne zdravnik svetovati, da prekinite zdravljenje z zdravilom BeneFIX.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo BeneFIX nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo BeneFIX vsebuje natrij

Po rekonstituciji zdravilo BeneFIX vsebuje 0,2 mmol (4,6 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Vendar pa glede na svojo telesno maso in odmerek zdravila BeneFIX lahko prejmete več vial. To je treba upoštevati, če ste na dieti z majhnim vnosom soli.

3. Kako uporabljati zdravilo BeneFIX

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik bo določil odmerek zdravila BeneFIX, ki ga boste prejemali. Odmerek in trajanje bosta odvisna od vaših individualnih potreb po nadomestnem zdravljenju s faktorjem IX in od tega, kako hitro vaše telo porabi faktor IX, kar bo treba redno nadzirati. Ob prehodu s faktorja IX, pridobljenega iz plazme, na zdravilo BeneFIX boste morda opazili razliko v odmerku.

Zdravnik se lahko odloči, da bo med zdravljenjem spremenil odmerek zdravila BeneFIX, ki ga prejemate.

Rekonstitucija in aplikacija

Spodaj opisani postopki naj služijo kot smernice za rekonstitucijo in uporabo zdravila BeneFIX. Bolniki naj se ravnajo po specifičnih postopkih venepunkcije, ki jih bodo dobili od zdravnika.

Zdravilo BeneFIX se daje kot intravenska (i.v.) infuzija po rekonstituciji praška za injiciranje s priloženim vehiklom (raztopina natrijevega klorida (soli)) v napolnjeni injekcijski brizgi.

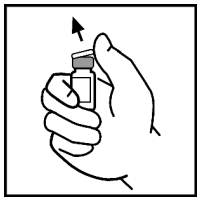
Preden začnete s spodaj opisanimi postopki, si vedno najprej umijte roke. Med postopkom rekonstitucije morate uporabljati aseptično tehniko (t.j. čisto in brez klic).

Rekonstitucija:

Zdravilo BeneFIX se daje kot intravenska infuzija (i.v.) po rekonstituciji s sterilnim vehiklom za injekcije.

1. Vialo z liofiliziranim (sušenim z zamrzovanjem) zdravilom BeneFIX in napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom segrejte na sobno temperaturo.

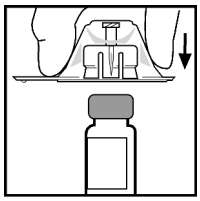
2. Snemite plastično zaporko z viale zdravila BeneFIX, da se pokaže osrednji del gumijastega zamaška.



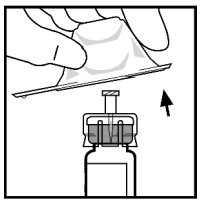
3. Obrišite vrh viale s priloženim alkoholnim zložencem ali s kakšno drugo antiseptično raztopino in pustite, da se posuši. Potem ko ste gumijasti zamašek očistili, se ga ne dotikajte več z roko ali čimerkoli drugim.

4. Odluščite pokrivno folijo s prozornega plastičnega zavitka z nastavkom za vialo. Ne vzemite nastavka iz zavitka.

5. Položite vialo na ravno površino. Medtem ko držite nastavek v zavitku, ga namestite čez vialo. Zavitek pritisnite čvrsto navzdol, da se nastavek zaskoči na svoje mesto na vrhu viale, hkrati pa konica nastavka predre zamašek viale.

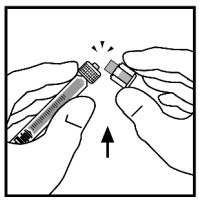


6. Dvignite zavitek z nastavka in ga zavrzite.

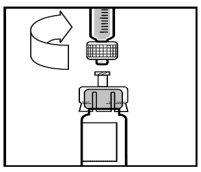


7. Pritrdite bat na injekcijsko brizgo z vehiklom, tako da ga čvrsto potisnete in zasukate.

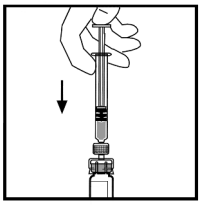
8. Odlomite varnostni plastični pokrovček z brizge z vehiklom, tako da ga prelomite po perforaciji. To naredite tako, da upogibate pokrovček navzgor in navzdol, dokler se ne prelomi po perforaciji. Ne dotikajte se notranjosti pokrovčka ali vrha brizge. Morda boste morali pokrovček namestiti nazaj (če rekonstituiranega zdravila BeneFIX ne boste uporabili takoj), zato ga začasno odložite, tako da ga postavite na njegov zgornji del.



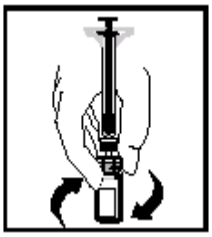
9. Položite vialo na ravno površino. Pritrdite brizgo z vehiklom na nastavek za vialo, tako da vstavite vrh brizge v odprtino nastavka in hkrati čvrsto potiskate in sukate brizgo v smeri urnega kazalca, dokler se brizga in nastavek ne spojita.



10. S počasnim potiskanjem bata izbrizgajte ves vehikel v vialo z zdravilom BeneFIX.



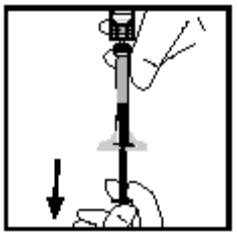
11. Medtem, ko je brizga še spojena z nastavkom, vialo previdno sukajte, dokler se prašek ne raztopi.



12. Končno raztopino pred uporabo natančno preglejte glede prisotnosti vidnih delcev. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

    Opomba: Če uporabite na infuzijo več kot eno vialo zdravila BeneFIX, morate vsako vialo rekonstituirati po zgornjih navodilih. Brizgo z vehiklom odstranite, nastavek za vialo pustite na mestu, rekonstituirano vsebino vsake posamezne viale pa lahko posrkate s posebno, veliko brizgo z nastavkom po Luerju (naprava, ki spoji brizgo z vialo).

13. Prepričajte se, da je bat brizge še vedno do konca potisnjen navzdol, in zasukajte vialo s spodnjim koncem navzgor. Počasi izvlecite vso raztopino v brizgo.



14. Odstranite brizgo z nastavka za vialo, tako da brizgo previdno povlečete in zasukate v smeri, nasprotni urnemu kazalcu. Zavrzite vialo skupaj s pritrjenim nastavkom.

    Opomba: Če raztopine ne boste uporabili takoj, pazljivo namestite pokrovček brizge. Ne dotikajte se vrha brizge ali notranjosti pokrovčka.

Zdravilo BeneFIX morate uporabiti nemudoma ali v 3 urah po rekonstituciji. Rekonstituirano raztopino lahko do uporabe hranite pri sobni temperaturi.

Aplikacija (intravensko injiciranje):

Zdravilo BeneFIX si morate dati s priloženo napolnjeno injekcijsko brizgo za vehikel ali z eno samo sterilno plastično injekcijsko brizgo za enkratno uporabo z nastavkom po Luerju. Poleg tega morate raztopino izvleči iz viale s pomočjo nastavka za vialo.

Zdravilo BeneFIX morate vbrizgavati v veno več minut. Zdravnik vam bo morda spremenil priporočeno hitrost infuzije, da se boste med infuzijo bolje počutili.

Poročali so o zlepljanju (aglutinaciji) rdečih krvniček v infuzijskem sistemu/brizgi ob dajanju zdravila BeneFIX. V povezavi s tem pojavom niso poročali o neželenih učinkih. Pomembno je, da omejite količino krvi, ki vstopi v infuzijski sistem, s čimer zmanjšate možnost aglutinacije. Kri ne sme vstopiti v brizgo. Če opazite zlepljanje rdečih krvniček v infuzijskem sistemu/brizgi, zavrzite ves material (infuzijski sistem, brizgo in raztopino zdravila BeneFIX) in nadaljujte z uporabo novega kompleta.

Ker uporabe zdravila BeneFIX s kontinuirano (kapalno) infuzijo niso ovrednotili, zdravila BeneFIX ne smete mešati z raztopinami za infundiranje ali dajati v kapalni infuziji.

Vso neporabljeno raztopino, prazne viale in uporabljene injekcijske igle ter brizge odvrzite v ustrezen vsebnik za odpadke, saj lahko pri neustreznem ravnanju z odpadki ti predmeti ranijo ali poškodujejo druge osebe.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila BeneFIX, kot bi smeli

Če ste si injicirali več zdravila BeneFIX, kot vam je priporočil zdravnik, nemudoma obiščite zdravnika.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo BeneFIX

Ne prenehajte jemati zdravila BeneFIX, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Preobčutljivostne/alergijske reakcije

Pri zdravilu BeneFIX so možne preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Te reakcije lahko vključujejo otekanje obraza ali žrela, pekoč občutek in zbadanje na mestu infuzije, mrzlico, zardevanje, srbenje, glavobol, koprivnico, nizek krvni tlak, letargijo, občutek siljenja na bruhanje, nemir, hiter srčni utrip, tiščanje v prsnem košu, mravljinčenje, bruhanje, sopenje. V nekaterih primerih lahko te reakcije napredujejo v hudo anafilaksijo. Alergijske reakcije se lahko pojavijo v povezavi z razvojem inhibitorja faktorja IX (glejte tudi “Opozorila in previdnostni ukrepi”).

Te reakcije so lahko življenjsko ogrožajoče. Če se pojavijo alergijske/anafilaktične reakcije, **nemudoma prekinite infuzijo in obiščite zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč**. Zahtevano zdravljenje je odvisno od narave in stopnje neželenih učinkov (glejte tudi “Opozorila in previdnostni ukrepi”).

Razvoj inhibitorja

Pri bolnikih s hemofilijo B se lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorji) proti faktorju IX. Če se taki inhibitorji pojavijo, se lahko to pokaže kot zvečanje količine zdravila BeneFIX, ki je običajno potrebna za zdravljenje krvavitev, in/ali kot nadaljnje krvavitve po zdravljenju. V teh primerih je priporočljivo, da se obrnete na specializiran center za hemofilijo. Zdravnik vas bo morda želel spremljati glede razvoja inhibitorja (glejte tudi "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Poročali so o motnji delovanja ledvic po dajanju velikih odmerkov faktorja IX, pridobljenega iz plazme, za indukcijo imunske tolerance pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX in anamnezo alergijskih reakcij (glejte tudi "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Trombotični dogodki

Zdravilo BeneFIX lahko zveča tveganje tromboze (nenormalnih krvnih strdkov) v telesu, če imate dejavnike tveganja za nastajanje krvnih strdkov, vključno s stalnim venskim katetrom. Obstajajo poročila o hudih primerih strjevanja krvi, vključno z življenjsko ogrožajočimi krvnimi strdki pri kritično bolnih dojenčkih med prejemanjem kontinuirane infuzije zdravila BeneFIX skozi centralni venski kateter. Poročali so tudi o primerih perifernega tromboflebitisa (boleče in rdeče obarvane vene) in globoke venske tromboze (krvni strdki v okončinah); v večini teh primerov so dajali zdravilo BeneFIX s kontinuirano infuzijo, kar ni odobren način uporabe.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- glavobol
- kašelj
- vročina

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- preobčutljivostne/alergijske reakcije
- omotica, spremenjen okus
- flebitis (boleče in rdeče obarvane vene), zardevanje
- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje
- izpuščaj, koprivnica
- nelagodje v prsnem košu (vključno z bolečino v prsnem košu)
- reakcija na mestu infundiranja (vključno s srbenjem in rdečico na mestu infundiranja), bolečina in neprijeten občutek na mestu infundiranja

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- razvoj nevtralizirajočih protiteles (inhibitorjev)
- celulitis na mestu infundiranja (boleča in rdeče obarvana koža)
- zaspanost, tresenje
- poslabšan vid (vključno z zamegljenim vidom, pikami/svetlobo pred očmi)
- hiter srčni utrip, nizek krvni tlak
- infarkt ledvice (prekinjen dotok krvi v ledvice)

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- anafilaktična reakcija
- trombotični dogodki (nenormalni krvni strdki)
- nezadosten odziv na zdravljenje (neuspešno zaustavljanje ali preprečevanje krvavitev)

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v

Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila BeneFIX

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viale. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo BeneFIX morate hraniti pri temperaturi do 30 °C in ga morate porabiti do datuma izteka roka uporabnosti, ki je naveden na oznaki.

Ne zamrzujte, da ne bo prišlo do poškodbe napolnjene injekcijske brizge.

Rekonstituirano raztopino porabite takoj ali v 3 urah po rekonstituciji.

Če raztopina ni bistra in brez barve, zdravila ne uporabite.

Za rekonstitucijo uporabite le napolnjeno brizgo, ki je priložena v škatli. Za dajanje zdravila lahko uporabite druge sterilne brizge za enkratno uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo BeneFIX

- Učinkovina je nonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Ena viala zdravila BeneFIX vsebuje nominalno 250, 500, 1.000, 1.500, 2.000 ali 3.000 i.e. nonakoga alfa.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, glicin, L-histidin, polisorbat 80. Priložen je tudi vehikel (0,234-odstotna raztopina natrijevega klorida) za rekonstitucijo.
- Po rekonstituciji s priloženim vehiklom (0,234-odstotna raztopina natrijevega klorida) ena viala vsebuje 50, 100, 200, 300, 400 ali 600 i.e./ml (glejte preglednico 1).

Preglednica 1. Jakost zdravila BeneFIX na ml pripravljene raztopine

Količina zdravila BeneFIX na vialo	Količina zdravila BeneFIX na 1 ml pripravljene raztopine za injiciranje
250 i.e.	50 i.e.
500 i.e.	100 i.e.
1.000 i.e.	200 i.e.
1.500 i.e.	300 i.e.
2.000 i.e.	400 i.e.
3.000 i.e.	600 i.e.

Izgled zdravila BeneFIX in vsebina pakiranja

Zdravilo BeneFIX je na voljo kot prašek za injekcijo v stekleni viali in vehikel, priložen v napolnjeni injekcijski brizgi.

Pakiranje vsebuje:

- eno vialo zdravila BeneFIX 250, 500, 1.000, 1.500, 2.000 ali 3.000 i.e. v obliki praška,
- eno napolnjeno injekcijsko brizgo vehikla, 5 ml sterilne 0,234-odstotne raztopine natrijevega klorida za injekcije za rekonstitucijo, z enim batom,
- en sterilen rekonstitucijski nastavek za vialo,
- en sterilen infuzijski sistem,
- dva alkoholna zloženca,
- en obliž,
- eno blazinico iz gaze.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
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

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

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.