

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rekonstytucji w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 50 j.m.

BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rekonstytucji w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 100 j.m.

BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rekonstytucji w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 200 j.m.

BeneFIX 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 1500 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rekonstytucji w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 300 j.m.

BeneFIX 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rekonstytucji w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 400 j.m.

BeneFIX 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 3000 j.m. nonakogu alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Po rekonstytucji w 5 ml (0,234%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (w zestawie), stężenie nonakogu alfa w każdym mililitrze roztworu wynosi około 600 j.m.

Aktywność (w j.m.) jest określona na podstawie jednostopniowego testu krzepnięcia, zgodnego z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu BeneFIX wynosi nie mniej niż 200 j.m./mg białka.

BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (INN = nonacog alfa). Nonakog alfa jest oczyszczonym jednołańcuchowym białkiem, zawierającym 415 aminokwasów. Pierwotna sekwencja aminokwasów jest podobna do wariantu allelicznego Ala¹⁴⁸ czynnika krzepnięcia IX otrzymywanego z osocza, przy czym cząsteczka związku rekombinowanego różni się od cząsteczki osoczkowego czynnika krzepnięcia pod względem niektórych modyfikacji potranslacyjnych. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest glikoproteiną wydzielaną przez zmodyfikowane genetycznie komórki ssaków, pochodzące z linii komórek jajników chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

BeneFIX 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały/prawie biały proszek oraz przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

BeneFIX może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Monitorowanie leczenia

Zaleca się stosowanie odpowiednich metod badania poziomu czynnika IX w czasie leczenia, w celu dostosowania wielkości dawki i częstotliwości powtarzania infuzji. Zmienna, indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie czynnikiem IX może wyrażać się w różnicach okresu półtrwania i odzysku. U pacjentów z niedowagą lub nadwagą może być konieczne dostosowanie dawki zależnej od masy ciała. Szczególnie w przypadku rozległych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego przy użyciu badań parametrów krzepnięcia (ocena aktywności czynnika IX w osoczu).

W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia *in vitro* opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w celu określenia aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjentów na wyniki aktywności czynnika IX w osoczu mogą istotnie wpływać zarówno rodzaj odczynnika APTT użytego w teście, jak i przyjęte dla tego testu standardowe wartości referencyjne. Jest to szczególnie ważne w przypadku zmiany laboratorium i (lub) odczynników stosowanych w teście.

Dawkowanie

Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika IX, lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.

Ilość jednostek czynnika IX jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odpowiadających aktualnemu standardowi Światowej Organizacji Zdrowia dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyraża się jako wartość odsetkową (w odniesieniu do prawidłowego ludzkiego osocza) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowego standardu dla czynnika IX w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX jest równoważna ilości czynnika IX znajdującej się w jednym mililitrze prawidłowego ludzkiego osocza.

Leczenie na żądanie

Obliczanie wymaganej dawki BeneFIX może być prowadzone w oparciu o następującą właściwość: spodziewany wzrost poziomu czynnika IX we krwi, po podaniu jednej jednostki aktywności czynnika IX na kilogram masy ciała, wynosi u pacjentów ≥ 12 lat średnio 0,8 j.m./dl (zakres — od 0,4 do 1,4 j.m./dl) — więcej informacji w punkcie 5.2.

Wymaganą dawkę ustala się na podstawie następującego wzoru:

Liczba wymaganych j.m. czynnika IX	=	masa ciała (w kg)	X	wymagany wzrost aktywności czynnika IX (%) lub (j.m./dl)	X	odwrotność obserwowanej wartości odzysku
--	---	-------------------	---	--	---	--

Przykład: Dla wartości odzysku wynoszącej 0,8 j.m./dl wzór wygląda następująco:

Liczba wymaganych j.m. czynnika IX	=	masa ciała (w kg)	X	wymagany wzrost aktywności czynnika IX (%) lub (j.m./dl)	X	1,3 j.m./kg
--	---	-------------------	---	--	---	-------------

Ilość podawanego produktu oraz częstotliwość dawkowania należy zawsze dostosować indywidualnie, mając na uwadze skuteczność kliniczną.

W przypadku wymienionych poniżej rodzajów krwawień, aktywność czynnika IX w osoczu nie powinna być mniejsza od podanych wartości (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może być pomocna przy ustalaniu dawek w przypadkach krwawień i operacji chirurgicznych.

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (w % lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni)
Rodzaj krwawienia		
Wczesne krwawienia do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać co 24 godziny. Przynajmniej jeden dzień, do czasu ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienia do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję co 24 godziny przez 3-4 dni lub więcej, do czasu ustąpienia bólu i ustąpienia ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Drobne: w tym ekstrakcje zębów	30-60	Co 24 godziny, nie krócej niż jedną dobę, aż do zagojenia.
Większe	80-100 (w okresie przed- i po-operacyjnym)	Powtarzać infuzję co 8-24 godziny, do czasu uzyskania prawidłowego gojenia rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, utrzymując aktywność czynnika IX na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl).

Profilaktyka

BeneFIX może być stosowany w długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B. W badaniu klinicznym dotyczącym rutynowej profilaktyki wtórnej średnia dawka dla pacjentów uprzednio leczonych (ang. previously treated patients, PTP) wynosiła 40 j.m./kg mc. (zakres - od 13 do 78 j.m./kg mc.), podawana w odstępach 3-4 dni.

W pewnych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu BeneFIX w leczeniu na żądanie i przy zabiegach chirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia.

Średnia dawka ($\pm$ odchylenie standardowe) w profilaktyce wynosiła 63,7 ($\pm$ 19,1) j.m./kg mc, podawana w odstępach 3-7 dni. U młodszych pacjentów może być konieczne stosowanie krótszych odstępów pomiędzy dawkami lub większych dawek. Podczas rutynowej profilaktyki zużycie czynnika IX u 22 pacjentów kwalifikujących się do oceny wynosiło 4607 ($\pm$ 1849) j.m./kg mc na rok i 378 ($\pm$ 152) j.m./kg mc na miesiąc.

Zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w celu właściwego dostosowania dawek konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu oraz prowadzenie obliczeń wskaźników farmakokinetycznych, takich jak wartość odzysku i okres półtrwania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu BeneFIX nie uwzględniły wystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, aby stwierdzić, czy reagują oni inaczej od młodszych pacjentów. Podobnie jak w przypadku każdego pacjenta otrzymującego BeneFIX, u pacjentów w podeszłym wieku należy indywidualizować dobór stosowanej dawki.

Sposób podawania

BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej, po uprzedniej rekonstytucji liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu w 0,234% roztworze chlorku sodu (patrz punkt 6.6).

BeneFIX należy podawać w powolnej infuzji. W większości przypadków zastosowano szybkość infuzji do 4 ml na minutę. O szybkości infuzji powinien decydować komfort pacjenta.

W przypadku podejrzenia wystąpienia jakiejkolwiek reakcji nadwrażliwości, która może być związana z podawaniem produktu BeneFIX, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Aglutynacja krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach

Istnieją doniesienia o aglutynacji krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się produkt BeneFIX. Jednak nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania aglutynacji krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji, strzykawkę i roztwór produktu BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

Wlew ciągły

Podawanie produktu leczniczego we wlewie ciągłym nie zostało zatwierdzone i nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 6.6).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Rozpoznana reakcja alergiczna na białka pochodzące od chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci mogą przykleić jedną z odrywanych etykiet znajdujących się na fiolce w celu udokumentowania numeru serii w swoim dzienniku lub w celu zgłoszenia działań niepożądanych.

Nadwrażliwość

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego związanych ze stosowaniem produktu BeneFIX. Opisywany produkt może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika. Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również produktu BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości należy zalecić pacjentowi natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego i kontakt z lekarzem. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o trudności w oddychaniu, duszności, obrzękach, wysypce, uogólnionej pokrzywce, świądzie, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, skurczu oskrzeli, kuczku krtani, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego, nieostрым widzeniu i reakcji anafilaktycznej.

Opisywano przypadki przejścia opisanych objawów w ciężką reakcję anafilaktyczną. W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod opanowania krwawienia.

Inhibitory

Niezbyt często spotyka się występowanie inhibitorów u wcześniej leczonych pacjentów, otrzymujących produkty zawierające czynnik IX. W badaniach klinicznych tylko u jednego z wcześniej leczonych pacjentów stwierdzono istotne klinicznie niskie miano inhibitora. Chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące właściwości antygenowych rekombinowanego czynnika IX jest wciąż ograniczone, należy prowadzić staranne monitorowanie powstawania inhibitorów czynnika IX u pacjentów leczonych produktem BeneFIX. Miano przeciwciał określa się w jednostkach Bethesda za pomocą odpowiednich testów biologicznych.

W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Z tego powodu u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne, należy wykonać oznaczenie inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów z inhibitorami czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego po podaniu czynnika IX. Wstępne informacje wskazują, iż może istnieć związek pomiędzy występowaniem mutacji - dużej delecji w genie czynnika IX pacjentów a zwiększonym ryzykiem powstawania inhibitora, i ostrą reakcją nadwrażliwości. Pacjenci z rozpoznaną delecją w genie czynnika IX powinni być dodatkowo obserwowani pod kątem pojawienia się symptomów ostrej reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w początkowej fazie ekspozycji na produkt.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych po zastosowaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.

Zakrzepica

Wprawdzie produkt BeneFIX zawiera jedynie czynnik IX, jednak należy uwzględnić, że może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W przeszłości stwierdzono, że stosowanie złożonych koncentratów zawierających czynnik IX powodowało powikłania zatorowo-zakrzepowe. Tak więc podawanie produktów zawierających czynnik IX może być potencjalnie niebezpieczne u pacjentów z objawami fibrynolizy oraz u pacjentów z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowych, podczas stosowania opisywanego produktu u pacjentów z chorobami

wątroby, pacjentów po zabiegach chirurgicznych, u noworodków lub u pacjentów obciążonych ryzykiem powikłań zakrzepowych, bądź rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy prowadzić monitorowanie kliniczne w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy oraz koagulopatii ze zużycia, stosując odpowiednie próby biologiczne. W każdej z tych grup pacjentów należy rozważyć korzyści ze stosowania produktu BeneFIX w stosunku do ryzyka związanego z wystąpieniem wspomnianych powikłań.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BeneFIX we wlewie ciągłym (patrz również punkty 4.2 i 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki incydentów zakrzepowych, w tym zagrażający życiu zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej (patrz również punkt 4.8).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie substytucyjne czynnikiem IX może zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowe.

Zespół nerczycowy

Opisywano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BeneFIX w celu indukcji tolerancji immunologicznej.

Szczególne populacje pacjentów

Nie ma wystarczających danych z badań klinicznych odnośnie wcześniej nieleczonych pacjentów (ang. previously untreated patients, PUP), otrzymujących BeneFIX.

Zawartość sodu

Po rekonstytucji produkt BeneFIX zawiera 0,2 mmol sodu (4,6 mg) na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. W zależności od masy ciała pacjenta i dawkowania produktu BeneFIX pacjenci mogą otrzymywać kilka fiolek. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie niskosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano interakcji produktów zawierających ludzki czynnik krzepnięcia IX (rDNA) z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania czynnika IX w okresie ciąży i karmienia piersią. Z tego powodu czynnik IX powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią wyłącznie, jeżeli istnieją jednoznaczne wskazania.

Nie określono wpływu produktu BeneFIX na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

BeneFIX nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu podania infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, ospałość, nudności,

niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech), które w pewnych przypadkach mogą przejść w ciężką reakcję anafilaktyczną (w tym wstrząs). W niektórych przypadkach reakcje te przeszły w ciężką reakcję anafilaktyczną i występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również punkt 4.4). Zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX oraz reakcjami alergicznymi w wywiadzie.

Bardzo rzadko obserwowano wytworzenie przeciwciał przeciwko białku pochodzącemu od chomika wraz ze związanymi z ich obecnością reakcjami nadwrażliwości.

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących czynnik IX (inhibitorów). Obecność inhibitorów może powodować niedostateczną odpowiedź kliniczną na leczenie. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Istnieje możliwe ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Przedstawiona poniżej tabela jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz preferowane terminy). Częstość występowania oceniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W tabeli wymieniono działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych u wcześniej leczonych pacjentów i zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości występowania są podane na podstawie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia, niezależnie od przyczyny, zaobserwowanych w badaniach klinicznych z udziałem 224 pacjentów.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie tkanki łącznej w miejscu podania infuzji ^a	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			hamowanie czynnika IX ^b	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość ^c		reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy ^d	zawroty głowy; zaburzenia smaku	senność; drżenie	
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia ^e	
Zaburzenia serca			tachykardia ^f	
Zaburzenia naczyniowe		zapalenie żył; uderzenia gorąca ^g	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego ^h	zespół żyły głównej górnej ⁱ ; zakrzepica żył głębokich [*] ; zakrzepica [*] ; zakrzepowe zapalenie żył [*]

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel ^j			
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty; nudności		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka skórna ^k ; pokrzywka		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zawał nerki ^l	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	dyskomfort w klatce piersiowej ^o ; reakcja w miejscu podania infuzji ⁿ ; ból w miejscu podania infuzji ^m		niewłaściwa odpowiedź na leczenie*
Badania diagnostyczne				niewłaściwa wartość odzysku czynnika IX ^{p,*}
* działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu ^a w tym zapalenie tkanki łącznej ^b tworzenie przejściowo występujących inhibitorów (o niskim mianie) ^c w tym nadwrażliwość na lek, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, duszność i kurcz krtani ^d w tym migrena, zatokowy ból głowy ^e w tym mroczki iskrzące i nieostre widzenie ^f w tym przyspieszone bicie serca, częstoskurcz zatokowy ^g w tym uderzenia gorąca, uczucie gorąca, ocieplenie skóry ^h w tym obniżone ciśnienie tętnicze ⁱ zespół żyły głównej górnej (ang. SVC) u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik do żyły centralnej ^j w tym kaszel z odkrztuszaniem ^k w tym wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka plamisto-grudkowa ^l stwierdzony u pacjenta z przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C po 12 dniach od podania dawki produktu BeneFIX z powodu incydentu krwawienia ^m w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu podania infuzji ⁿ w tym świąd w miejscu podania infuzji, rumień w miejscu podania infuzji ^o w tym ból w klatce piersiowej i ucisk w klatce piersiowej ^p to jest dosłowny termin; nie uzyskano preferowanego terminu wg MedDRA 17.1.				

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne

W przypadku podejrzenia wystąpienia jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości, która może być związana z podawaniem produktu BeneFIX, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Wytwarzanie inhibitora

U jednego z 65 pacjentów (łącznie z 9 pacjentami uczestniczącymi wyłącznie w badaniu dotyczącym zabiegów chirurgicznych) otrzymujących produkt BeneFIX, którzy byli uprzednio leczeni produktami pochodzącymi z osocza, wykryto występowanie niskiego, aczkolwiek istotnego klinicznie miana inhibitora. W przypadku tego pacjenta możliwa była kontynuacja leczenia produktem BeneFIX, co nie miało wpływu na wzrost miana inhibitora i występowanie reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

U dzieci reakcje alergiczne mogą występować częściej niż u osób dorosłych.

Brak jest wystarczających danych dotyczących częstości występowania inhibitora u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni (patrz także punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania produktów zawierających rekombinowany czynnik krzepnięcia IX.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia IX, kod ATC: B02BD04.

Mechanizm działania

Produkt BeneFIX zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (nonakog alfa). Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest jednołańcuchową glikoproteiną o masie cząsteczkowej równej w przybliżeniu 55 000 Daltonów, należąca do grupy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, pochodnych proteazy serynowej. Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX jest białkowym produktem leczniczym, wytwarzanym w oparciu o rekombinowany DNA, o strukturze i aktywności porównywalnej z endogennym czynnikiem IX. Czynnik IX jest aktywowany przez kompleks czynnik VII/czynnik tkankowy w zewnątrzpochoďnym układzie krzepnięcia, jak również przez czynnik XIa w wewnątrzpochoďnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie, pod wpływem trombiny, dochodzi do przekształcenia fibrynogenu w fibrynę i powstanie skrzepu. Aktywność czynnika IX nie występuje lub jest znacznie zmniejszona u pacjentów z hemofilią B. W tej grupie pacjentów może być konieczne leczenie substytucyjne.

Działanie farmakodynamiczne

Hemofilia B jest dziedzicznym, związanym z płcią, zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje zmniejszenie poziomu czynnika IX, prowadzące do rozległych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, zarówno samoistnie, jak i w wyniku przypadkowych urazów lub zabiegów operacyjnych. Leczenie substytucyjne powoduje zwiększenie osoczonego stężenia czynnika IX i pozwala na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika krzepnięcia, i przeciwdziała skłonności do krwawień.

Dzieci i młodzież

Analizę skuteczności w badaniu 3090A1-301-WW przeprowadzono na podstawie danych dotyczących 22 pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do oceny poddanych leczeniu profilaktycznemu, w tym 4 pacjentów poddanych leczeniu na żądanie, którzy szybko przeszli na leczenie profilaktyczne. U dwóch pacjentów wykonano zabiegi chirurgiczne (obrzezanie i wszczepienie cewnika typu port-a-cath). Analiza bezpieczeństwa w przypadku 25 pacjentów kwalifikujących się do oceny odzwierciedlała oczekiwany profil bezpieczeństwa. Jedyne udokumentowane poważne działanie niepożądane związane z produktem BeneFIX zostało zgłoszone przez jednego nieleczzonego uprzednio pacjenta, u którego wystąpiła nadwrażliwość i wytworzenie inhibitora.

W dwóch otwartych badaniach klinicznych stwierdzono, że produkt BeneFIX można bezpiecznie podawać w dawce 100 j.m./kg mc. raz w tygodniu. Jednakże okres półtrwania produktu (patrz punkt 5.2) oraz ograniczone dane z badań farmakokinetycznych dla schematu raz w tygodniu nie pozwalają, aby schemat ten mógł zostać zalecony do ogólnej długoterminowej profilaktyki u pacjentów z ciężką hemofilią B.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Randomizowane skrzyżowane badanie farmakokinetyczne wykazało, że produkt BeneFIX zrekonstruowany w 0,234% roztworze chlorku sodu posiada podobne właściwości farmakokinetyczne do wcześniej wprowadzonego do obrotu produktu BeneFIX (rekonstruowanego w wodzie sterylnej) u 24 wcześniej leczonych pacjentów (w wieku ≥ 12 lat) w dawce 75 j.m./kg mc. Ponadto, parametry farmakokinetyczne były analizowane u 23 spośród tych samych pacjentów przez sześć miesięcy po powtórny podaniu produktu BeneFIX i stwierdzono, że nie uległy zmianie w porównaniu z wartościami uzyskanymi podczas analizy początkowej. Podsumowanie danych farmakokinetycznych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Szacowane wartości parametrów farmakokinetycznych dla produktu BeneFIX (75 j.m./kg mc.) na początku badania i w 6. miesiącu badania u wcześniej leczonych pacjentów z hemofilią B		
Parametr	Początek badania n = 24 Średnia $\pm$ SD	Miesiąc 6. n = 23 Średnia $\pm$ SD
$C_{\max}$ (j.m./dl)	54,5 $\pm$ 15,0	57,3 $\pm$ 13,2
AUC_{∞} (j.m. x godz./dl)	940 $\pm$ 237	923 $\pm$ 205
$t_{1/2}$ (godz.)	22,4 $\pm$ 5,3	23,8 $\pm$ 6,5
CL (ml/godz./kg)	8,47 $\pm$ 2,12	8,54 $\pm$ 2,04
Odzysk (j.m./dl na j.m./kg)	0,73 $\pm$ 0,20	0,76 $\pm$ 0,18
Skróty: AUC_{∞} = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu – od czasu zero do nieskończoności ; $C_{\max}$ = stężenie maksymalne; $t_{1/2}$ = okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu; CL = klirens; SD = odchylenie standardowe		

Model farmakokinetyczny populacji został opracowany na podstawie danych zebranych od 73 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 60 lat. Wartości wskaźników oszacowane za pomocą końcowego modelu dwukompartimentowego zostały przedstawione w Tabeli 2. Niemowlęta i dzieci miały większy klirens, większą objętość dystrybucji, krótszy okres półtrwania i niższe wartości odzysku niż młodzież i dorośli. Nie podano jednoznacznych danych fazy końcowej z powodu braku danych powyżej 24 godzin u dzieci w wieku poniżej 6. roku życia.

Tabela 2. Wartości średnie $\pm$ odchylenie standardowe parametrów farmakokinetycznych na podstawie indywidualnych estymatorów bayesowskich w analizie farmakokinetycznej populacji					
Grupa wiekowa (lata)	Niemowlęta <2 lat	Dzieci od 2 lat do <6 lat	Dzieci od 6 lat do <12 lat	Młodzież od 12 lat do <18 lat	Dorośli od 18 do 60 lat
Liczba pacjentów	7	16	1	19	30
Klirens (ml/godz./kg mc.)	13,1 $\pm$ 2,1	13,1 $\pm$ 2,9	15,5	9,2 $\pm$ 2,3	8,0 $\pm$ 0,6
V_{ss} (ml/kg mc.)	252 $\pm$ 35	257 $\pm$ 25	303	234 $\pm$ 49	225 $\pm$ 59
Okres półtrwania w fazie eliminacji (godz.)	15,6 $\pm$ 1,2	16,7 $\pm$ 1,9	16,3	21,5 $\pm$ 5,0	23,9 $\pm$ 4,5
Odzysk (j.m./dl na j.m./kg mc.)	0,61 $\pm$ 0,10	0,60 $\pm$ 0,08	0,47	0,69 $\pm$ 0,16	0,74 $\pm$ 0,20

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczości, wpływu na upośledzenie płodności i rozwoju płodowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza

Glicyna

L-Histydyna

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik

Roztwór chlorku sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Należy stosować wyłącznie dostarczony zestaw do infuzji. Adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia IX na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów do infuzji może powodować, że leczenie będzie nieskuteczne.

6.3 Okres ważności

2 lata

Sporządzony roztwór nie zawiera środków konserwujących i należy go zużyć natychmiast, nie później niż 3 godziny od rekonstrukcji. Wykazano, iż produkt zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w trakcie użycia przez 3 godziny w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

BeneFIX 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 250 j.m., 500 j.m., 1000 j.m., 1500 j.m., 2000 j.m., 3000 j.m. proszku w fiolce 10 ml (szkło typu 1) z korkiem (chlorobutyl) i kapslem typu flip-off (aluminium) oraz 5 ml przezroczystego, bezbarwnego rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce (szkło typu 1) z tłokiem zakończonym korkiem (bromobutyl), osłona końcówki (bromobutyl), jałowy łącznik do połączenia fiolki z ampułko-strzykawką, jałowy zestaw do infuzji, 2 gaziki nasączone alkoholem, plaster oraz gazik.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej (iv.) po rekonstrukcji liofilizowanego proszku w dostarczonym rozpuszczalniku (0,234% w/w roztworu chlorku sodu) w ampułko-strzykawce (instrukcje dotyczące rekonstrukcji, patrz również punkt 3 ulotki dołączonej do opakowania).

Rozpuszczony BeneFIX zawiera polisorbat 80, który ma właściwości przyspieszające ekstrakcję di-(2-etyloheksylo)ftalanu (DEHP) z polichlorku winylu (PCW). Należy o tym pamiętać podczas przygotowywania i podawania produktu BeneFIX. Istotne jest, aby ściśle przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie oceniono stosowania produktu BeneFIX we wlewie ciągłym, więc produktu BeneFIX nie należy mieszać z roztworami do infuzji, ani podawać w postaci wlewu kroplowego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 sierpnia 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 lipiec 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 250 j.m. nonakogu alfa (ok. 50 j.m./ml po rekonstytucji)

1 fiolka: 500 j.m. nonakogu alfa (ok. 100 j.m./ml po rekonstytucji)

1 fiolka: 1000 j.m. nonakogu alfa (ok. 200 j.m./ml po rekonstytucji)

1 fiolka: 1500 j.m. nonakogu alfa (ok. 300 j.m./ml po rekonstytucji)

1 fiolka: 2000 j.m. nonakogu alfa (ok. 400 j.m./ml po rekonstytucji)

1 fiolka: 3000 j.m. nonakogu alfa (ok. 600 j.m./ml po rekonstytucji)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, glicyna, L-histydyna, sodu chlorek, polisorbat 80

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z 250 j.m. nonakogu alfa

1 fiolka z 500 j.m. nonakogu alfa

1 fiolka z 1000 j.m. nonakogu alfa

1 fiolka z 1500 j.m. nonakogu alfa

1 fiolka z 2000 j.m. nonakogu alfa

1 fiolka z 3000 j.m. nonakogu alfa

1 ampułko-strzykawka z 5 ml rozpuszczalnika

1 jałowy łącznik do połączenia fiolki z ampułko-strzykawką

1 jałowy zestaw do infuzji

2 gaziki nasączone alkoholem
1 plaster
1 gazik

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie; tylko do jednorazowego podania.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy użyć wyłącznie ampulko-strzykawki z rozpuszczalnikiem dołączonej do zestawu do przygotowania roztworu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

BeneFIX 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 1500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 2000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

BeneFIX 3000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)
Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do jednorazowego wstrzyknięcia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

Patrz etykieta zewnętrzna (Lot, EXP)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m.

500 j.m.

1000 j.m.

1500 j.m.

2000 j.m.

3000 j.m.

6. INNE

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie zamrażać.

Należy użyć wyłącznie ampulko-strzykawki dołączonej do zestawu do rekonstytucji.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA STRZYKAWKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do leku BeneFIX
Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Zużyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

Pfizer Europe MA EEIG

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 5 ml 0,234% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

BeneFIX 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BeneFIX 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest BeneFIX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BeneFIX
3. Jak stosować lek BeneFIX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BeneFIX
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest BeneFIX i w jakim celu się go stosuje

BeneFIX jest produktem do wstrzykiwań zawierającym czynnik krzepnięcia IX, który jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA. Substancją czynną leku BeneFIX jest nonakog alfa. U ludzi, u których od urodzenia występuje hemofilia B (choroba Christmаса) występuje niedobór czynnika krzepnięcia IX służącego do kontroli krwawienia. Działanie leku BeneFIX u pacjentów z hemofilią B polega na uzupełnieniu czynnika IX w celu umożliwienia krzepnięcia krwi.

BeneFIX jest stosowany do leczenia i zapobiegania krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzony niedobór czynnika IX) we wszystkich grupach wiekowych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BeneFIX

Kiedy nie stosować leku BeneFIX

- jeśli pacjent ma uczulenie na nonakog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka chomika.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Przed rozpoczęciem stosowania leku BeneFIX należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.
- Jeżeli krwawienie nie ustępuje zgodnie z oczekiwaniami należy niezwłocznie udać się do lekarza.

- Możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznych. Lek ten może zawierać śladowe ilości białek pochodzących od chomika (patrz „Kiedy nie stosować leku BeneFIX”). Podczas stosowania produktów zawierających czynnik IX, w tym również leku BeneFIX, odnotowano wystąpienie potencjalnie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych (ciężkich reakcji alergicznych). Wczesne objawy reakcji alergicznych obejmują trudności w oddychaniu, duszność, obrzęk, wysypkę, świąd, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niskie ciśnienie tętnicze, nieostre widzenie i anafilaksję (ciężka reakcja alergiczna mogąca powodować trudności z połykaniem i (lub) oddychaniem, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy i (lub) rąk).
- W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych, **należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub doraźną pomocą medyczną.** W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod leczenia.
- Przeciwciała neutralizujące aktywność (inhibitory) nie występują zbyt często u pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni produktami zawierającymi czynnik IX. Jednak, tak jak w przypadku wszystkich produktów zawierających czynnik IX, pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wystąpienia inhibitorów czynnika IX podczas leczenia lekiem BeneFIX.
- Badania wykazały związek pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Dlatego, w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, takich jak opisano powyżej, pacjent powinien być zbadany na obecność inhibitora. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku pacjentów, u których występuje inhibitor czynnika IX może zaistnieć zwiększone ryzyko anafilaksji w trakcie następnego leczenia lekiem BeneFIX.
- Wytwarzanie czynnika IX w organizmie jest kontrolowane przez gen czynnika IX. Pacjenci, którzy posiadają specyficzne mutacje w genie czynnika IX, takie jak duża delecja mogą być bardziej narażeni na powstanie inhibitorów czynnika IX i (lub) uleganie reakcjom alergicznym. Dlatego, jeżeli pacjent wie, że ma taką mutację, lekarz prowadzący może przeprowadzić szczegółową obserwację pod kątem reakcji alergicznych, zwłaszcza u pacjentów rozpoczynających kurację lekiem BeneFIX.
- Z uwagi na ryzyko reakcji alergicznych po podaniu czynnika IX, początkowe podanie leku BeneFIX powinno się odbyć pod nadzorem medycznym, umożliwiającym odpowiednie leczenie reakcji alergicznych.
- Nawet jeśli nie stwierdza się obecności inhibitora czynnika IX, może być konieczne podanie większych dawek leku BeneFIX, niż wymagane jest dla innych produktów czynnika IX pochodzenia osocznego, które pacjent przyjmował w przeszłości. Dlatego, w celu właściwego dostosowania dawki, konieczne jest dokładne monitorowanie aktywności czynnika IX w osoczu (które mierzy zdolność krwi do krzepnięcia). Jeżeli podanie zalecanej dawki nie wystarcza do opanowania krwawienia, należy się skontaktować z lekarzem prowadzącym.
- U pacjentów z chorobami wątroby lub serca, lub u osób, które niedawno przebyły zabieg chirurgiczny występuje większe ryzyko powikłań dotyczących krzepnięcia krwi (koagulacji).
- Opisywano wystąpienie choroby nerek (zespołu nerczycowego) po podaniu dużych dawek osocznego czynnika IX u pacjentów z hemofilią B, u których w przeszłości stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i reakcji alergicznych.
- Z badań klinicznych nie uzyskano wystarczających danych dotyczących leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów (pacjenci, którzy nigdy wcześniej nie otrzymali infuzji czynnika IX).

- Zaleca się, aby po każdym zastosowaniu leku BeneFIX zapisywać jego nazwę i numer serii. Można użyć jednej z odrywanych etykiet znajdujących się na fiolce w celu udokumentowania numeru serii w swoim dzienniku lub w celu zgłoszenia działań niepożądanych.

Lek BeneFIX a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna stosować lek BeneFIX jedynie pod warunkiem otrzymania szczegółowych instrukcji od lekarza prowadzącego. Nie wiadomo, czy lek BeneFIX stosowany u kobiet w ciąży może stanowić zagrożenie dla nienarodzonego dziecka. W przypadku karmienia piersią lub zajścia w ciążę lekarz prowadzący może zalecić zaprzestanie stosowania leku BeneFIX.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

BeneFIX nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

BeneFIX zawiera sól

Po rekonstytucji lek BeneFIX zawiera 0,2 mmol (4,6 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Jednak w zależności od masy ciała pacjenta i zaleconej dawki leku BeneFIX pacjent może otrzymywać kilka fiolek. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów na diecie niskosodowej.

3. Jak stosować lek BeneFIX

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz prowadzący dobierze dawkę leku BeneFIX. Dawka i czas trwania leczenia zależy od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta na leczenie substytucyjne czynnikiem IX oraz od tego, jak szybko organizm pacjenta zużywa czynnik IX, co będzie regularnie kontrolowane. Dawka leku BeneFIX może różnić się od dawek produktów zawierających osoczowy czynnik IX.

Lekarz prowadzący może zdecydować o zmianie dawki leku BeneFIX w czasie leczenia.

Rekonstytucja i podawanie

Przedstawiony poniżej opis stanowi zbiór wskazówek dotyczących rekonstytucji i podawania leku BeneFIX. Pacjenci powinni stosować się do zaleceń przedstawionych przez lekarza prowadzącego.

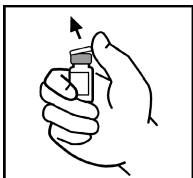
Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej po rekonstytucji proszku w dostarczonym rozpuszczalniku [roztwór chlorku sodu (soli)] w ampułko-strzykawce.

Przed przystąpieniem do poniższej procedury zawsze należy umyć ręce. Podczas rekonstytucji leku należy stosować technikę aseptyczną, pozwalającą na utrzymanie czystego i wolnego od drobnoustrojów środowiska.

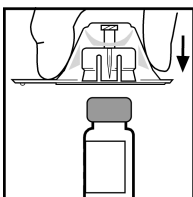
Rekonstytucja:

Lek BeneFIX podaje się w infuzji dożylniej po rekonstytucji w jałowym rozpuszczalniku do wstrzykiwań.

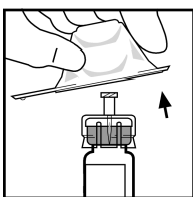
1. Należy odczekać, aż fiolka z liofilizowanym lekiem BeneFIX i ampulko-strzykawka osiągną temperaturę pokojową.
2. Z fiolki leku BeneFIX zdjąć plastikową zatyczkę i odsłonić środkową część gumowego korka.



3. Górną część fiolki przetrzeć dostarczonym w zestawie gazikiem nasączonym alkoholem lub użyć innego roztworu antyseptycznego i poczekać, aż czyszczona powierzchnia wyschnie. Po przetarciu nie dotykać gumowego korka rękoma ani nie dopuścić do zetknięcia z jakąkolwiek inną powierzchnią.
4. Z przezroczystego, plastikowego opakowania łącznika zdebrzeć denko. Łącznika nie wyjmować z opakowania.
5. Fiolkę umieścić na płaskiej powierzchni. Cały czas trzymając łącznik w opakowaniu, nałożyć go na fiolkę. Silnie nacisnąć na opakowanie, aż łącznik 'wskoczy' na miejsce, a jego szpikulec przebije korek fiolki.

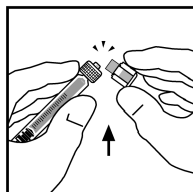


6. Z łącznika zdjąć opakowanie i wyrzucić je.

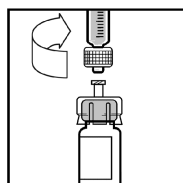


7. Na strzykawkę z rozpuszczalnikiem nałożyć tłok - wciskając i przekręcając go mocnym ruchem.

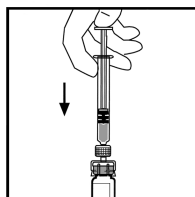
8. Oderwać nasadkę zabezpieczającą strzykawkę na perforacji. Aby oderwać końcówkę należy kilka razy odgiąć ją na przemian w górę i w dół. Nie dotykać wnętrza nasadki, ani końcówki strzykawki. Nasadka może się jeszcze przydać (jeśli nie podajemy rozpuszczonego leku BeneFIX natychmiast), najlepiej więc odłożyć ją na bok stawiając do góry nogami.



9. Fiolkę umieścić na płaskiej powierzchni. Strzykawkę z rozpuszczalnikiem połączyć z łącznikiem: końcówkę strzykawki silnie wcisnąć do otworu w łączniku, przekręcając strzykawkę zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż połączenie będzie stabilne.



10. Wolno wcisnąć tłok strzykawki i wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki z lekiem BeneFIX.



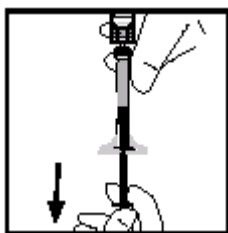
11. Nie rozłączając strzykawki i łącznika, delikatnie obracać fiolką, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.



12. Przed podaniem sprawdzić roztwór, czy nie ma w nim cząstek stałych. Roztwór powinien być przejrzysty i przezroczysty.

Uwaga: Jeśli do wlewu potrzebna jest więcej niż jedna fiolka leku BeneFIX, zawartość każdej z fiolek należy rozpuścić zgodnie z powyższą instrukcją. Wyjąć strzykawkę z rozpuszczalnikiem, zostawić łącznik i użyć dodatkowej, większej strzykawki z końcówką typu Luer (przyrząd, który łączy strzykawkę z fiolką) do ponownego wciągnięcia zawartości każdej fiolki.

13. Po sprawdzeniu, że tłok strzykawki jest całkowicie wciśnięty, odwrócić fiolkę. Powoli wciągnąć roztwór z powrotem do strzykawki.



14. Rozłączyć strzykawkę i łącznik: delikatnie pociągnąć strzykawkę i obrócić w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Fiolkę z łącznikiem usunąć.

Uwaga: Jeśli roztwór nie ma być używany natychmiast, należy uważnie nałożyć nasadkę. Nie dotykać wnętrza nasadki, ani końcówki strzykawki.

Lek BeneFIX należy podać natychmiast lub w ciągu trzech godzin od rekonstytucji. Przygotowany roztwór można przed podaniem przechowywać w temperaturze pokojowej.

Podawanie leku (wstrzyknięcie dożylnie):

Lek BeneFIX powinien być podawany przy użyciu dostarczonej z rozpuszczalnikami ampułko-strzykawki lub jałowej, plastikowej jednorazowej strzykawki z końcówką typu Luer. Dodatkowo roztwór powinien być pobrany z fiolki za pomocą łącznika.

Lek BeneFIX należy wstrzykiwać dożylnie przez parę minut. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie zalecanego tempa infuzji, aby uczynić ją wygodniejszą.

Istnieją doniesienia o zlepianiu (aglutynacji) krwinek czerwonych w zestawach do infuzji/strzykawkach, w których znajdował się lek BeneFIX. Jednak nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych związanych z tą obserwacją. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia aglutynacji, należy ograniczyć ilość krwi wchodzącej do zestawu do infuzji. Krew nie powinna znaleźć się w strzykawce. W razie zaobserwowania zlepiania krwinek czerwonych w zestawie do infuzji/strzykawce należy wyrzucić zestaw do infuzji, strzykawkę i roztwór leku BeneFIX, a następnie kontynuować podawanie za pomocą nowego zestawu.

Nie oceniono podawania leku BeneFIX w ciągłej infuzji dożylnej (kroplowej), więc nie należy mieszać leku BeneFIX z roztworami do infuzji ani podawać w postaci wlewu kroplowego.

Niewykorzystany roztwór, puste fiolki, zużyte igły i strzykawki należy umieścić w odpowiednim pojemniku przeznaczonym na odpady. Niewłaściwe postępowanie może spowodować zranienie innych osób.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BeneFIX

W przypadku wstrzyknięcia dawki leku BeneFIX większej niż zalecana, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku BeneFIX

Nie należy przerywać stosowania leku bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Nadwrażliwość i (lub) reakcje alergiczne

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego związanych ze stosowaniem leku BeneFIX. Reakcje te mogą obejmować obrzęk twarzy lub gardła, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu podania infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, świąd, ból głowy, pokrzywkę, niskie ciśnienie tętnicze, ospałość, nudności, niepokój, uczucie szybkiego bicia serca, ucisk w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech. W niektórych przypadkach, reakcje te przeszły w ciężką reakcję anafilaktyczną. Reakcje alergiczne mogą wystąpić jednocześnie z wytworzeniem inhibitora czynnika IX (patrz również „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Reakcje te mogą potencjalnie zagrażać życiu. W razie wystąpienia reakcji alergicznych i (lub) anafilaktycznych **należy natychmiast przerwać infuzję i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się na ostry dyżur do szpitala**. Wymagany sposób postępowania zależy od rodzaju i nasilenia działań niepożądanych (patrz również „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Wytwarzanie inhibitora

U pacjentów z hemofilią B może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) czynnika IX. Objawem wystąpienia inhibitorów może być zwiększenie ilości leku BeneFIX zazwyczaj wymaganego do leczenia krwawienia i (lub) nieustąpienie krwawienia po leczeniu. Zaleca się wówczas konsultację z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. Lekarz prowadzący może zlecić monitorowanie pacjenta pod kątem wytworzenia przeciwciał (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Opisywano wystąpienie choroby nerek po podaniu dużych dawek osoczonego czynnika IX, w celu uzyskania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których uprzednio stwierdzono występowanie inhibitorów czynnika IX i reakcji alergicznych (patrz również „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Incydenty zakrzepowe

Lek BeneFIX może zwiększać ryzyko zakrzepicy (nieprawidłowe skrzepy krwi) u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju choroby zakrzepowej, w tym u pacjentów z cewnikiem żylnym. Zgłaszano przypadki ciężkich incydentów zakrzepowych, w tym zagrażające życiu powstawanie skrzepów krwi u noworodków w stanie krytycznym, w trakcie podawania leku BeneFIX we wlewie ciągłym przez cewnik założony do żyły centralnej. Zgłaszano również przypadki zakrzepowego zapalenia żył obwodowych (ból i zaczerwienienie żył) i zakrzepicy żył głębokich (skrzepy krwi w kończynach); w większości tych przypadków lek BeneFIX podawany był we wlewie ciągłym, który nie jest zatwierdzonym sposobem podawania.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- ból głowy
- kaszel
- gorączka

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)

- nadwrażliwość/reakcje alergiczne
- zawroty głowy, zaburzenia smaku
- zapalenie żył (ból i zaczerwienienie żył), uderzenia gorąca
- wymioty, nudności
- wysypka, pokrzywka
- dyskomfort w klatce piersiowej (w tym ból w klatce piersiowej)

- reakcje w miejscu podania infuzji (w tym świąd i zaczerwienienie w miejscu podania infuzji), ból i dyskomfort w miejscu podania infuzji

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

- wytworzenie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów)
- zapalenie tkanki łącznej w miejscu podania infuzji (ból i zaczerwienienie skóry)
- senność, drżenie
- zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, obecność plamek/światła)
- uczucie szybkiego bicia serca, niskie ciśnienie tętnicze
- zawał nerki (przerwa w podawaniu krwi do nerki)

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- reakcje anafilaktyczne
- incydenty zakrzepowe (nieprawidłowe zakrzepy krwi)
- brak odpowiedzi na leczenie (niezatrzymanie krwawienia lub niezapobieganie krwawieniu)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek BeneFIX

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek BeneFIX należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C i wykorzystać przed upływem terminu ważności podanego na opakowaniu.

Nie zamrażać z uwagi na ryzyko uszkodzenia ampułko-strzykawki.

Sporządzony roztwór należy wykorzystać natychmiast lub w ciągu trzech godzin.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie lub zmianę barwy roztworu.

Należy użyć wyłącznie ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem załączonej do zestawu do rekonstytucji. Inne jałowe, jednorazowe strzykawki mogą być użyte do podawania roztworu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek BeneFIX

- Substancją czynną leku jest nonakog alfa (rekombinowany czynnik krzepnięcia IX). Każda fiolka leku BeneFIX zawiera nominalnie 250, 500, 1000, 1500, 2000 lub 3000 j.m. nonakogu alfa.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, glicyna, L-histydyna, polisorbat 80. Dołączono również rozpuszczalnik służący do rekonstytucji (0,234% roztwór chlorku sodu).
- Po rekonstytucji w załączonym rozpuszczalniku (0,234% roztwór chlorku sodu) każda fiolka zawiera 50, 100, 200, 300, 400 lub 600 j.m./ml (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Moc leku BeneFIX na 1 ml przygotowanego roztworu

Ilość leku BeneFIX w przeliczeniu na fiolkę	Ilość leku BeneFIX w przeliczeniu na 1 ml przygotowanego roztworu do wstrzykiwań
250 j.m.	50 j.m.
500 j.m.	100 j.m.
1000 j.m.	200 j.m.
1500 j.m.	300 j.m.
2000 j.m.	400 j.m.
3000 j.m.	600 j.m.

Jak wygląda lek BeneFIX i co zawiera opakowanie

BeneFIX dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań znajdującego się w szklanej fiolce oraz rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce.

Zawartość opakowania:

- jedna fiolka zawierająca proszek BeneFIX 250, 500, 1000, 1500, 2000 lub 3000 j.m.
- jedna ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem, zawierająca 5 ml jałowego 0,234% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do rekonstytucji oraz jeden tłok strzykawki.
- jeden jałowy łącznik do połączenia fiolki z ampułko-strzykawką
- jeden jałowy zestaw do infuzji
- dwa gaziki nasączone alkoholem
- jeden plaster
- jeden gazik

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.

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

EestiPfizer Luxembourg SARL Eesti
filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ 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

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

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 România 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 43 00 40

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.