

## **SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

BeneFIX 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
BeneFIX 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
BeneFIX 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
BeneFIX 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
BeneFIX 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
BeneFIX 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### BeneFIX 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 250 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 50 IU nonakoga alfa.

### BeneFIX 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 500 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 100 IU nonakoga alfa.

### BeneFIX 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 1000 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 200 IU nonakoga alfa.

### BeneFIX 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 1500 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 300 IU nonakoga alfa.

### BeneFIX 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 2000 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 400 IU nonakoga alfa.

### BeneFIX 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 3000 IU nonakoga alfa (rekombinantnog koagulacijskog faktora IX). Nakon rekonstitucije s 5 ml (0,234%) priložene otopine natrijevog klorida za injekciju, jedan ml otopine sadrži približno 600 IU nonakoga alfa.

Jačina (IU) je određena pomoću jednofaznog testa zgrušavanja krvi prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost BeneFIX-a nije manja od 200 IU/mg proteina.

BeneFIX sadrži rekombinantni koagulacijski faktor IX, (INN = nonakog alfa). Nonakog alfa je pročišćeni protein koji se sastoji od jednog lanca s 415 aminokiselina. Njegov primarni slijed aminokiselina usporediv je s Ala<sup>148</sup> alelnim oblikom faktora IX dobivenog iz plazme, dok su neke postranslacijske modifikacije rekombinantne molekule različite od onih u molekuli dobivenoj iz plazme. Rekombinantni koagulacijski faktor IX je glikoprotein kojeg izlučuju genetski modificirane stanice sisavaca dobivene iz stanične linije jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Bijeli/gotovo bijeli prašak i bistro i bezbojno otapalo.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX).

BeneFIX se može primjenjivati u svim dobnim skupinama.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

##### Praćenje liječenja

Savjetuje se određivati razine faktora IX tijekom trajanja liječenja na odgovarajući način i time se rukovoditi u određivanju doze koja se primjenjuje i učestalosti ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu imati različiti odgovor na faktor IX, pokazujući različite poluvijekove i razine povrata. U pothranjenih bolesnika ili bolesnika prekomjerne tjelesne težine može biti potrebno prilagoditi dozu na temelju tjelesne težine. Osobito u slučaju velikih kirurških zahvata prijeko je potrebno precizno pratiti nadomjesnu terapiju uz pomoć analize koagulacije (aktivnosti faktora IX u plazmi).

Kada se upotrebljava *in vitro* jednofazni test zgrušavanja krvi temeljen na tromboplastinskom vremenu (aPTT, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme) za određivanje aktivnosti faktora IX u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnosti faktora IX u plazmi mogu značajno utjecati i vrsta aPTT reagensa i referentni standard korišten u testu. To je naročito važno kod promjene laboratorija i/ili reagensa korištenih u testu.

##### Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovisi o težini nedostatka faktora IX, mjestu i opsegu krvarenja i kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica primijenjenog faktora IX izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje se odnose na važeći standard Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove s faktorom IX. Aktivnost faktora IX u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor IX u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora IX ekvivalentna je količini faktora IX u jednom mililitru normalne ljudske plazme.

##### Liječenje kad se pojavi krvarenje

Izračun potrebne doze BeneFIX-a može se temeljiti na nalazu da jedna jedinica aktivnosti faktora IX po kg tjelesne težine očekivano poveća cirkulirajuću razinu faktora IX za prosječno 0,8 IU/dl (raspon od 0,4 do 1,4 IU/dl) u bolesnika  $\geq 12$  godina (za dodatne informacije vidjeti dio 5.2).

Potrebna doza određuje se pomoću sljedeće formule:

Potreban broj IU faktora IX	=	tjelesna težina (u kg)	X	željeno povećanje faktora IX (%) ili (IU/dl)	X	recipročna vrijednost opaženog povrata
-----------------------------	---	------------------------	---	--	---	--

Primjer: Za povrat 0,8 IU/dl slijedi formula:

Potreban broj IU faktora IX	=	tjelesna težina (u kg)	X	željeno povećanje faktora IX (%) ili (IU/dl)	X	1,3 IU/kg
-----------------------------	---	------------------------	---	--	---	-----------

Količina koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek trebaju biti usmjereni prema kliničkoj učinkovitosti u pojedinačnom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora IX ne bi smjela pasti ispod navedenih razina aktivnosti u plazmi (u % normale ili u IU/dl) u određenom razdoblju. Sljedeća tablica može se upotrijebiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata:

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog postupka	Potrebna razina faktora IX (%) ili (IU/dl)	Učestalost doza (sati)/trajanje terapije (dani)
<b>Krvarenje</b>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiće ili iz usne šupljine	20-40	Ponavljati svaka 24 sata. Najmanje 1 dan, sve dok epizoda krvarenja, na koju ukazuje bol, ne prestane ili se ne postigne cijeljenje.
Opsežnija hemartroza, krvarenje u mišiće ili hematoma	30-60	Ponavljati infuziju svaka 24 sata tijekom 3-4 dana ili dulje dok bol i akutna onesposobljenost ne prestanu.
Krvarenja opasna po život	60-100	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata dok ne prestane opasnost.
<b>Kirurški zahvat</b>		
Manji: uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, dok ne zacijeli.
Veliki	80-100 (pre- i postoperacijski)	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg cijeljenja rane, a potom terapija još najmanje dodatnih 7 dana da se održi aktivnost faktora IX od 30% do 60% (IU/dl)

### Profilaksa

BeneFIX se može primjenjivati za dugotrajnu profilaksu protiv krvarenja u bolesnika s hemofilijom B. U kliničkom ispitivanju primjene za rutinsku sekundarnu profilaksu, prosječna doza prethodno liječenih bolesnika bila je 40 IU/kg (raspon od 13 do 78 IU/kg) u intervalima od 3 do 4 dana.

U pojedinim slučajevima, naročito u bolesnika mlađe dobi, mogu biti nužni kraći intervali između doziranja ili veće doze.

### Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka o liječenju kad se pojavi krvarenje i kod kirurških zahvata u pedijatrijskih bolesnika u dobi manjoj od 6 godina liječenih BeneFIX-om.

Srednja vrijednost doze ( $\pm$  standardna devijacija) za profilaksu bila je 63,7 ( $\pm$  19,1) IU/kg u intervalima od 3 do 7 dana. U mlađih bolesnika su možda potrebni kraći intervali doziranja ili više doze. Potrošnja BeneFIX-a u rutinskoj profilaksi u 22 ocjenjiva bolesnika bila je 4607 ( $\pm$  1849) IU/kg godišnje i 378 ( $\pm$  152) IU/kg mjesečno.

Potrebno je pomno pratiti aktivnost faktora IX u plazmi kako je klinički indicirano i izračunavati farmakokinetičke parametre, kao što su povrat i poluvijek, da bi se doze odgovarajuće prilagodile.

#### Starija populacija

Klinička ispitivanja BeneFIX-a nisu uključivala dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 godina ili starijih da bi se odredilo reagiraju li drugačije od mlađih ispitanika. Kao i sa svakim bolesnikom koji prima BeneFIX, odabir doze za starijeg bolesnika treba prilagoditi pojedinačnim potrebama.

#### Način primjene

BeneFIX se primjenjuje intravenskom infuzijom nakon rekonstitucije liofiliziranog praška za otopinu za injekciju sa sterilnom 0,234% otopinom natrijevog klorida (vidjeti dio 6.6).

BeneFIX treba primjenjivati sporom infuzijom. U većini se slučajeva infuzija primjenjivala brzinom do 4 ml po minuti. Brzinu primjene treba odrediti tako da bolesniku bude ugodno.

Ako dođe do suspektne reakcije preosjetljivosti za koju se smatra da je povezana s primjenom BeneFIX-a, brzinu infuzije treba smanjiti ili infuziju treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### Aglutinacija crvenih krvnih stanica u cjevčici/štrcaljki

Zabilježeni su slučajevi aglutinacije crvenih krvnih stanica u cjevčici/štrcaljki kod primjene BeneFIX-a. Nisu prijavljeni štetni događaji povezani s ovim opažanjem. Da bi se mogućnost aglutinacije svela na najmanju moguću mjeru, važno je ograničiti količinu krvi koja ulazi u cjevčice. Krv ne smije ući u štrcaljku. Ako se opazi aglutinacija crvenih krvnih stanica u cjevčici/štrcaljki, potrebno je baciti sav taj materijal (cjevčice, štrcaljku i otopinu BeneFIX-a) i nastaviti primjenu s novim pakiranjem.

#### Kontinuirana infuzija

Primjena kontinuiranom infuzijom nije odobrena i ne preporučuje se (vidjeti također dijelove 4.4 i 6.6).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na proteine hrčka.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bolesnici mogu zaljepiti jednu od samoljepivih naljepnica s bočice kako bi dokumentirali broj serije u svom dnevniku ili za prijavljivanje bilo koje nuspojave.

#### Preosjetljivost

Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa s BeneFIX-om. Ovaj lijek sadrži proteine hrčka u tragovima. Nastupile su potencijalno smrtonosne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije s lijekovima koji sadrže faktor IX, uključujući BeneFIX. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnike treba savjetovati da odmah prekinu primjenu lijeka i da se obrate svom liječniku. Bolesnike treba obavijestiti o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući otežano disanje, nedostatak zraka, oticanje, koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, svrbež, stezanje u prsima, bronhospazam, laringospazam, zviždanje u plućima, hipotenziju, zamagljen vid i anafilaksiju.

U nekim su slučajevima ove reakcije napredovale do teške anafilaksije. U slučaju šoka, potrebno je pridržavati se važećih medicinskih standarda za liječenje šoka. U slučaju teških alergijskih reakcija, nužno je razmotriti druge hemostatske mjere.

### Inhibitori

Razvoj inhibitora je manje česti događaj u prethodno liječenih bolesnika koji primaju lijekove koji sadrže faktor IX. Budući da je jedan prethodno liječeni bolesnik liječen BeneFIX-om razvio klinički značajan inhibitor sa slabim odgovorom tijekom kliničkih ispitivanja, a iskustvo s antigenošću rekombinantnog faktora IX još je ograničeno, bolesnike liječene BeneFIX-om treba pažljivo pratiti zbog razvoja inhibitora faktora IX, čiji titar treba mjeriti u Bethesda jedinicama pomoću odgovarajućeg biološkog testa.

U literaturi su prijavljeni slučajevi koji pokazuju korelaciju između razvoja inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Stoga bolesnicima koji imaju alergijske reakcije treba procijeniti prisutnost inhibitora. Potrebno je naglasiti da bolesnici s inhibitorima faktora IX mogu biti pod povećanim rizikom od anafilaksije kod kasnijeg izlaganja faktoru IX. Preliminarne informacije ukazuju na mogući odnos između prisutnosti velikih delecijских mutacija u genu bolesnika za faktor IX, i povećanog rizika od stvaranja inhibitora i akutnih reakcija preosjetljivosti. Bolesnike za koje se zna da imaju velike delecijske mutacije u genu za faktor IX potrebno je pažljivo promatrati zbog znakova i simptoma akutnih reakcija preosjetljivosti, osobito tijekom ranih faza početne izloženosti ovom lijeku.

Zbog rizika od alergijskih reakcija kod primjene koncentrata faktora IX, početne primjene faktora IX treba, sukladno procjeni nadležnog liječnika, provoditi pod medicinskim nadzorom na mjestu gdje se može osigurati odgovarajuća medicinska skrb za alergijske reakcije.

### Tromboza

Iako BeneFIX sadrži samo faktor IX, potrebno je prepoznati rizik od tromboze i diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Budući da se primjena koncentrata kompleksa faktora IX inače povezuje s razvojem tromboembolijskih komplikacija, primjena lijekova koji sadrže faktor IX može biti potencijalno opasna u bolesnika sa znakovima fibrinolize i u bolesnika s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK). Kad se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika s bolešću jetre, bolesnika nakon operacije, novorođenčadi ili u bolesnika s rizikom od razvoja trombotskih pojava ili DIK-a, zbog potencijalnog rizika od trombotskih komplikacija potrebno je uvesti kliničko praćenje ranih znakova trombotske i potrošne koagulopatije uz odgovarajuće biološko testiranje. U tim situacijama potrebno je procijeniti korist od liječenja BeneFIX-om u odnosu na rizik od ovih komplikacija.

Sigurnost i djelotvornost primjene BeneFIX-a kontinuiranom infuzijom nisu ustanovljene (vidjeti također dijelove 4.2 i 4.8). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su trombotski događaji, uključujući po život opasan sindrom gornje šuplje vene, u kritično bolesne novorođenčadi dok su primala BeneFIX kontinuiranom infuzijom kroz centralni venski kateter (vidjeti također dio 4.8).

### Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim faktorima rizika za kardiovaskularne događaje, zamjenska terapija faktorom IX može povećati kardiovaskularni rizik.

### Nefrotski sindrom

Nefrotski sindrom prijavljen je nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije u bolesnika koji imaju hemofiliju B s inhibitorima faktora IX i alergijskim reakcijama u anamnezi. Sigurnost i djelotvornost primjene BeneFIX-a za indukciju imunološke tolerancije nije ustanovljena.

#### Posebne populacije

Nema dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja BeneFIX-a o liječenju prethodno neliječenih bolesnika.

#### Sadržaj natrija

Nakon rekonstitucije BeneFIX sadrži 0,2 mmol natrija (4,6 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija. Ovisno o tjelesnoj težini bolesnika i doziranju BeneFIX-a, bolesnici mogu primiti više bočica lijeka. To je potrebno uzeti u obzir ako je bolesnik na prehrani s niskim udjelom soli.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu prijavljene interakcije lijekova koji sadrže ljudski koagulacijski faktor IX (rDNA) s drugim lijekovima.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije s faktorom IX na životinjama. Budući da se hemofilija B rijetko javlja u žena, nije dostupno iskustvo s primjenom faktora IX tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor IX smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako za to postoji jasna indikacija.

Učinak BeneFIX-a na plodnost nije ustanovljen.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

BeneFIX ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak profila sigurnosti

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu obuhvaćati angioedem, pečenje i žarenje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) i u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). U nekim su slučajevima ove reakcije napredovale do teške anafilaksije i pojavile su se u bliskoj vremenskoj povezanosti s razvojem inhibitora faktora IX (također vidjeti dio 4.4). Nefrotski sindrom prijavljen je nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije u bolesnika koji imaju hemofiliju B s inhibitorima faktora IX i alergijskim reakcijama u anamnezi.

Vrlo rijetko je zabilježen razvoj protutijela na proteine hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Bolesnici s hemofilijom B mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na faktor IX. Ako nastanu takvi inhibitori, stanje se može očitovati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima preporučuje se obratiti specijaliziranom centru za liječenje hemofilije.

Postoji potencijalan rizik od tromboembolijskih epizoda koje su uslijedile nakon primjene lijekova koji sadrže faktor IX, vidjeti dio 4.4.

#### Tablični popis nuspojava

Tablica u nastavku u skladu je s klasifikacijom organskih sustava po MedDRA-i (klasifikacija organskih sustava i razina preporučenog pojma). Učestalosti su procijenjene u skladu sa sljedećom konvencijom: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), nepoznato

(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U tablici je naveden popis nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima prethodno liječenih bolesnika i onih utvrđenih tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti se temelje na štetnim događajima svih uzroka nastalim tijekom liječenja u objedinjenim kliničkim ispitivanjima s 224 ispitanika.

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom u opadajućoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 i <1/10	Manje često ≥1/1000 i <1/100	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			celulitis na mjestu infuzije <sup>a</sup>	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			inhibicija faktora IX <sup>b</sup>	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost <sup>c</sup>		anafilaktička reakcija*
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja <sup>d</sup>	omaglica; disgeuzija	somnolencija; tremor	
Poremećaji oka			oštećenje vida <sup>e</sup>	
Srčani poremećaji			tahikardija <sup>f</sup>	
Krvožilni poremećaji		flebitis; crvenilo uz osjećaj vrućine <sup>g</sup>	hipotenzija <sup>h</sup>	sindrom gornje šuplje vene <sup>i,*</sup> ; tromboza dubokih vena*; tromboza*; tromboflebitis*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj <sup>j</sup>			
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje; mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip <sup>k</sup> ; urtikarija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			infarkt bubrega <sup>l</sup>	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	nelagoda u prsima <sup>o</sup> ; reakcija na mjestu infuzije <sup>n</sup> ; bol na mjestu infuzije <sup>m</sup>		neodgovarajući terapijski odgovor*
Pretrage				neodgovarajući povrat faktora IX <sup>p,*</sup>

\* nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>a</sup> uključujući celulitis

<sup>b</sup> stvaranje prolaznih inhibitora niskog titra

<sup>c</sup> uključujući preosjetljivost na lijek, angioedem, brohnoispazam, piskanje, dispneju i laringospazam

<sup>d</sup> uključujući migrenu, sinusnu glavobolju



Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 i <1/10	Manje često ≥1/1000 i <1/100	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<sup>e</sup> uključujući scintilirajući skotom i zamagljen vid <sup>f</sup> uključujući povećanje srčane frekvencije, sinusnu tahikardiju <sup>g</sup> uključujući navale vrućine, osjećaj vrućine, toplinu kože <sup>h</sup> uključujući smanjeni krvni tlak <sup>i</sup> sindrom gornje šuplje vene u kritično bolesne novorođenčadi uslijed primanja BeneFIX-a kontinuiranom infuzijom putem centralnog venskog katetera <sup>j</sup> uključujući produktivni kašalj <sup>k</sup> uključujući makularni osip, papularni osip, makulopapularni osip <sup>l</sup> razvio se u bolesnika pozitivnog na protutijelo na hepatitis C, 12 dana nakon doze BeneFIX-a radi epizode krvarenja. <sup>m</sup> uključujući bol na mjestu injekcije, nelagodu na mjestu infuzije <sup>n</sup> uključujući pruritus na mjestu infuzije, eritem na mjestu infuzije <sup>o</sup> uključujući bol u prsima i stezanje u prsima <sup>p</sup> To je doslovan pojam kako je prijavljeno. Nema preporučenog pojma u MedDRA 17.1.				

### Opis odabranih nuspojava

#### Preosjetljivost/alergijske reakcije

Ako se pojavi suspektna reakcija preosjetljivosti za koju se smatra da je povezana s primjenom BeneFIX-a, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

#### Razvoj inhibitora

Klinički značajan inhibitor niskog odgovora otkrio se u 1 od 65 bolesnika liječenih BeneFIX-om (uključujući 9 bolesnika koji su sudjelovali samo u ispitivanju primjene kod kirurških zahvata) koji su prethodno primali lijekove dobivene iz plazme. Taj je bolesnik mogao nastaviti liječenje BeneFIX-om bez anamnestičkog porasta inhibitora ili anafilaksije (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Alergijske reakcije se mogu pojaviti s većom učestalošću u djece nego u odraslih.

Budući da nema dovoljno podataka, ne mogu se dati informacije o incidenciji inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika (vidjeti također dio 5.1).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## **4.9 Predoziranje**

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s lijekovima koji sadrže rekombinantni koagulacijski faktor IX.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, faktor zgrušavanja krvi IX; ATK oznaka: B02BD04

#### Mehanizam djelovanja

BeneFIX sadrži rekombinantni koagulacijski faktor IX (nonakog alfa). Rekombinantni koagulacijski faktor IX je jednolančani glikoprotein približne molekularne mase od 55 000 Daltona i pripada obitelji serinskih proteaza, koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K. Rekombinantni koagulacijski faktor IX je terapijski protein dobiven tehnologijom rekombinantne DNK, koji ima strukturne i funkcionalne značajke usporedive s endogenim faktorom IX. Faktor IX se aktivira faktorom VII/kompleksom tkivnih faktora u vanjskom putu te faktorom XIa u unutarnjem putu koagulacije. Aktivirani faktor IX, u kombinaciji s aktiviranim faktorom VIII, aktivira faktor X. To naposljetku dovodi do pretvaranja protrombina u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin pa se može formirati ugrušak. U bolesnika s hemofilijom B nedostaje ili je jako smanjena aktivnost faktora IX pa može biti potrebna nadomjesna terapija.

#### Farmakodinamički učinci

Hemofilija B spolno je vezan nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi zbog sniženih razina faktora IX i rezultira obilnim krvarenjem u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, bilo spontano ili kao rezultat slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećavaju se razine faktora IX u plazmi, čime se omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora i korekcija sklonosti krvarenju.

#### Pedijatrijska populacija

Analiza djelotvornosti u studiji 3090A1-301-WW temeljila se na 22 ocjenjiva pedijatrijska bolesnika na režimu profilakse uključujući 4 bolesnika na liječenju kod pojave krvarenja koji su ubrzo prešli na profilaksu. Dva bolesnika podvrgnuta su kirurškim zahvatima (obrezivanje i uvođenje katetera). Analiza sigurnosnih podataka 25 ocjenjivih bolesnika odražavala je očekivani sigurnosni profil lijeka. Jedina ozbiljna nuspojava povezana s liječenjem BeneFIX-om prijavljena je u jednog prethodno neliječenog bolesnika kod kojeg su se pojavili preosjetljivost i razvoj inhibitora.

U dva otvorena ispitivanja utvrđeno je da se BeneFIX može sigurno primjenjivati u dozi od 100 IU/kg jednom tjedno. No, zbog poluvijeka lijeka (vidjeti dio 5.2) i ograničenih farmakokinetičkih podataka za režim doziranja jednom tjedno, takav se režim ne može općenito preporučiti za dugoročnu profilaksu u bolesnika s teškom hemofilijom B.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

U randomiziranom, ukriženom farmakokinetičkom ispitivanju, BeneFIX rekonstituiran u 0,234%-tnoj otopini natrijeva klorida pokazao se farmakokinetički ekvivalentan prethodno dostupnom BeneFIX-u na tržištu (rekonstituiranom sa sterilnom vodom) u 24 prethodno liječena bolesnika ( $\geq 12$  godina) dozom od 75 IU/kg. Osim toga, farmakokinetički parametri praćeni su u 23 ista bolesnika nakon ponovljene primjene BeneFIX-a u razdoblju od šest mjeseci i bili su nepromijenjeni u odnosu na one dobivene u početnoj procjeni. Sažetak farmakokinetičkih podataka nalazi se u Tablici 1.

<b>Tablica 1. Procijenjene vrijednosti farmakokinetičkih parametara BeneFIX-a (75 IU/kg) na početku i u 6. mjesecu u prethodno liječenih bolesnika s hemofilijom B</b>		
Parametar	Na početku n = 24 Srednja vrijednost ± SD	6. mjesec n = 23 Srednja vrijednost ± SD
C <sub>max</sub> (IU/dl)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
AUC <sub>∞</sub> (IU·hr/dl)	940 ± 237	923 ± 205
t <sub>1/2</sub> (hr)	22,4 ± 5,3	23,8 ± 6,5
CL (ml/hr/kg)	8,47 ± 2,12	8,54 ± 2,04
Povrat (IU/dl po IU/kg)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18
Skrtačnice: AUC <sub>∞</sub> = površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme od nultog vremena do beskonačnosti; C <sub>max</sub> = vršna koncentracija; t <sub>1/2</sub> = poluvijek eliminacije iz plazme; CL = klirens; SD = standardna devijacija.		

Populacijski farmakokinetički model je razvijen korištenjem podataka prikupljenih od 73 bolesnika u dobi od 7 mjeseci do 60 godina starosti. Parametri procijenjeni koristeći finalni model s 2 odjeljka prikazani su u Tablici 2. Dojenčad i djeca su imala viši klirens, veći volumen distribucije, kraći poluvijek i niži povrat nego adolescenti i odrasli. Završna faza nije jednoznačno obuhvaćena zbog nedostataka podataka nakon 24 sata u pedijatrijskih bolesnika < 6 godina starosti.

<b>Tablica 2. Srednja vrijednost ± SD farmakokinetičkih parametara temeljena na individualnoj Bayesovoj procjeni iz populacijske farmakokinetičke analize</b>					
Dobne skupine (godine)	Dojenčad <2	Djeca 2 do < 6	Djeca 6 do < 12	Adolescenti 12 do < 18	Odrasli 18 do 60
Broj ispitanika	7	16	1	19	30
Klirens (ml/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Poluvijek eliminacije (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Povrat (IU/dl po IU/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti, smanjenja plodnosti i fetalnog razvoja.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak  
saharoza  
glicin  
L-histidin  
polisorbitat 80

## Otapalo

otopina natrijevog klorida

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Smije se upotrijebiti samo priloženi set za infuziju. Adsorpcija ljudskog koagulacijskog faktora IX na unutarnje površine neke opreme za infuziju može dovesti do neuspjeha liječenja.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

Rekonstituirani lijek ne sadrži konzervanse i mora se odmah primijeniti, najkasnije 3 sata od rekonstitucije. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 3 sata na temperaturama do 25°C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne zamrzavati.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU praška u bočici od 10 ml (staklo tipa 1) s čepom (klorobutil) i prstenom (aluminij) i 5 ml bistrog, bezbojnog otapala u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s čepom klipa (brombutil), zatvaračem vrha (bromobutil) i sterilnim nastavkom za bočicu za rekonstituciju, sterilni set za infuziju, dvije vaticice natopljene alkoholom, flaster i jastučić od gaze.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

BeneFIX se primjenjuje intravenskom infuzijom nakon rekonstitucije liofiliziranog praška za injekciju s priloženim otapalom (0,234% *m/V* otopina natrijevog klorida) u napunjenoj štrcaljki (vidjeti također dio 3 Upute o lijeku za upute za rekonstituciju).

BeneFIX, nakon rekonstitucije, sadrži polisorbat-80, za koji se zna da povećava brzinu ekstrakcije di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinil klorida (PVC). To treba uzeti u obzir tijekom pripreme i primjene BeneFIX-a. Važno je strogo se pridržavati preporuka u dijelu 4.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Budući da primjena BeneFIX-a kontinuiranom infuzijom nije procijenjena, BeneFIX se ne smije miješati s otopinama za infuziju niti davati u obliku dripa.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U 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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. srpnja 2012.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

09/2020

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.