

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BeneFIX 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
BeneFIX 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
BeneFIX 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
BeneFIX 1500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
BeneFIX 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
BeneFIX 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

#### BeneFIX 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 250 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 50 IU nonacog alfa.

#### BeneFIX 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 500 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 100 IU nonacog alfa.

#### BeneFIX 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 1000 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 200 IU nonacog alfa.

#### BeneFIX 1500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 1500 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 300 IU nonacog alfa.

#### BeneFIX 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 2000 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 400 IU nonacog alfa.

#### BeneFIX 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστική ποσότητα 3000 IU nonacog alfa (ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX). Μετά την ανασύσταση με τα συνοδά 5 ml ενέσιμου διαλύματος 0,234 % χλωριούχου νατρίου, κάθε ml διαλύματος περιέχει κατά προσέγγιση 600 IU nonacog alfa.

Η ισχύς (IU) προσδιορίζεται με τη δοκιμασία πήξεως μιας φάσης που περιγράφεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία. Η ειδική δραστηριότητα του BeneFIX δεν είναι μικρότερη από 200 IU/mg πρωτεΐνης.

Το BeneFIX περιέχει ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης IX, (INN = nonacog alfa). Το nonacog alfa είναι μία κεκαθαρμένη πρωτεΐνη που περιέχει 415 αμινοξέα σε μία απλή αλυσίδα. Έχει μία πρωταρχική αλληλουχία αμινοξέων συγκρίσιμη με αυτή του αλληλόμορφου τύπου Ala<sup>148</sup> του παράγοντα IX προερχόμενου από το πλάσμα, και μερικές από τις μεταβολές μετά τη μετάφραση του ανασυνδυασμένου μορίου είναι διαφορετικές από εκείνες του προερχόμενου από το πλάσμα μορίου. Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης IX, είναι μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία εκκρίνεται από κύτταρα θηλαστικών που προέρχονται από κυτταρική σειρά ωοθήκης Κινέζικου χάμστερ (CHO) και είναι προϊόντα γενετικής μηχανικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Λευκή/σχεδόν λευκή κόνις και διαυγής και άχρωμος διαλύτης.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία και προφύλαξη από την αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα πήξης ΙΧ).

Το BeneFIX μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου γιατρού στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

##### Παρακολούθηση θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί προσδιορισμοί των επιπέδων του παράγοντα ΙΧ, ώστε να ρυθμίζεται η δόση και η συχνότητα των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων. Η ανταπόκριση του κάθε ασθενούς στον παράγοντα ΙΧ μπορεί να ποικίλλει, με αποτέλεσμα κάθε ασθενής να επιδεικνύει διαφορετικούς χρόνους ημιζωής και επίπεδα ανάκτησης. Η δόση που βασίζεται στο σωματικό βάρος ενδέχεται να πρέπει να προσαρμοστεί σε λιποβαρείς και υπέρβαρους ασθενείς. Ιδίως στην περίπτωση μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης, μέσω εργαστηριακού ελέγχου της πήκτικότητας (δραστικότητα του παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα).

Όταν για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του παράγοντα ΙΧ σε αιματολογικά δείγματα ασθενών χρησιμοποιείται δοκιμασία προσδιορισμού πήξης in vitro, ενός σταδίου, που βασίζεται στον χρόνο θρομβοπλαστίνης (aPTT), τότε τα αποτελέσματα της δραστηριότητας του παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα μπορεί να επηρεαστούν σημαντικά τόσο από τον τύπο του αντιδραστηρίου για τον aPTT όσο και από το πρότυπο αναφοράς που χρησιμοποιείται στη δοκιμασία προσδιορισμού. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν αλλάζει το εργαστήριο και/ή τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται στη δοκιμασία προσδιορισμού.

##### Δοσολογία

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας του παράγοντα πήξης ΙΧ, από το σημείο και την έκταση της αιμορραγίας και από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Ο αριθμός των χορηγούμενων μονάδων Παράγοντα ΙΧ εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), σύμφωνα με τα ισχύοντα πρότυπα του WHO για προϊόντα του παράγοντα ΙΧ. Η δραστηριότητα σε παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα εκφράζεται είτε ποσοστιαία (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) είτε σε Διεθνείς Μονάδες (σύμφωνα με ένα διεθνές πρότυπο για τον παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα IX ισοδυναμεί με την ποσότητα του παράγοντα IX σε ένα ml φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

#### Θεραπεία κατά απαίτηση

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δοσολογίας του BeneFIX βασίζεται στο εύρημα ότι μία μονάδα δραστηριότητας παράγοντα IX ανά kg σωματικού βάρους αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα του παράγοντα IX στην κυκλοφορία κατά μέσο όρο κατά 0,8 IU/dl (διακύμανση από 0,4 έως 1,4 IU/dl) σε ασθενείς  $\geq 12$  ετών (περαιτέρω πληροφορίες στην παράγραφο 5.2).

Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

|                                               |   |                           |   |                                                       |   |                                               |
|-----------------------------------------------|---|---------------------------|---|-------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------|
| Αριθμός<br>απαιτούμενων<br>IU παράγοντα<br>IX | = | Σωματικό βάρος (σε<br>kg) | X | επιθυμητή αύξηση του<br>παράγοντα IX (%) ή<br>(IU/dl) | X | αντίστροφο της<br>παρατηρούμενης<br>ανάκτησης |
|-----------------------------------------------|---|---------------------------|---|-------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------|

Παράδειγμα: Για μία ανάκτηση 0,8 IU/dl ο τύπος προσδιορίζει:

|                                               |   |                           |   |                                                       |   |           |
|-----------------------------------------------|---|---------------------------|---|-------------------------------------------------------|---|-----------|
| Αριθμός<br>απαιτούμενων<br>IU παράγοντα<br>IX | = | Σωματικό βάρος (σε<br>kg) | X | επιθυμητή αύξηση του<br>παράγοντα IX (%) ή<br>(IU/dl) | X | 1,3 IU/kg |
|-----------------------------------------------|---|---------------------------|---|-------------------------------------------------------|---|-----------|

Σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση, η ποσότητα που θα χορηγείται και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει πάντοτε να προσανατολίζονται προς την κλινική αποτελεσματικότητα.

Στην περίπτωση των ακόλουθων αιμορραγικών επεισοδίων, η δραστηριότητα του παράγοντα IX δε θα πρέπει να μειώνεται πέραν του δεδομένου επιπέδου δραστηριότητας στο πλάσμα (σε % του φυσιολογικού ή σε IU/dl) στην αντίστοιχη περίοδο. Ο παρακάτω πίνακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για τον προσδιορισμό της δόσης σε αιμορραγικά επεισόδια και χειρουργικές επεμβάσεις:

| Βαθμός αιμορραγίας/<br>Είδος χειρουργικού<br>χειρισμού            | Απαιτούμενο<br>επίπεδο του<br>παράγοντα IX (%)<br>ή σε (IU/dl) | Συχνότητα των δόσεων<br>(ώρες)/Διάρκεια της θεραπείας<br>(ημέρες)                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Αιμορραγία</b>                                                 |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Πρώιμο αίμαρthro,<br>αιμορραγία από τους μύες ή<br>από το στόμα   | 20 - 40                                                        | Επαναλάβετε κάθε 24 ώρες.<br>Τουλάχιστον μία ημέρα μέχρι την<br>αποδρομή του αιμορραγικού<br>επεισοδίου, με γνώμονα τον πόνο ή<br>μέχρι να επιτευχθεί επούλωση                                                                                |
| Πιο εκτενές αίμαρthro,<br>αιμορραγία από τους μύες ή<br>αιμάτωμα. | 30 - 60                                                        | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 24<br>ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο,<br>μέχρι να υποχωρήσουν ο πόνος και η<br>οξεία αναπηρία.                                                                                                               |
| Απειλητικές για τη ζωή<br>αιμορραγίες                             | 60-100                                                         | Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 έως<br>24 ώρες, μέχρι να παρέλθει ο<br>κίνδυνος.                                                                                                                                                                |
| <b>Χειρουργική επέμβαση</b>                                       |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Μικρή:<br>Συμπεριλαμβανομένης της<br>εξαγωγής οδόντος             | 30 - 60                                                        | Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον<br>μία ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί<br>επούλωση.                                                                                                                                                                  |
| Μεγάλη                                                            | 80 - 100<br>(προ- και<br>μετεγχειρητικά)                       | Επαναλαμβάνετε την έγχυση κάθε 8 -<br>24 ώρες, μέχρι το τραύμα να<br>επουλωθεί επαρκώς και, κατόπιν,<br>θεραπεία επί άλλες 7 τουλάχιστον<br>ημέρες, ώστε να διατηρηθεί η<br>δραστικότητα του παράγοντα IX σε<br>επίπεδα 30 % έως 60 % (IU/dl) |

### Προφύλαξη

Το BeneFIX μπορεί να χορηγηθεί για μακροχρόνια προφύλαξη κατά της αιμορραγίας στους ασθενείς με αιμορροφιλία Β. Σε μία κλινική μελέτη για δευτερογενή προφύλαξη ρουτίνας, η μέση δόση για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή (Previously Treated Patients, PTP) ήταν 40 IU/kg (με εύρος από 13 ως 78 IU/kg), με μεσοδιαστήματα 3 έως 4 ημερών.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να απαιτούνται μικρότερα διαστήματα μεταξύ των δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη τεκμηρίωση αναφορικά με τη θεραπεία κατά απαίτηση και τη χειρουργική επέμβαση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών που έλαβαν αγωγή με BeneFIX.

Η μέση δοσολογία ( $\pm$  σταθερά απόκλισης) για την προφύλαξη ήταν 63,7 ( $\pm$ 19,1) IU/kg σε διαστήματα των 3 έως 7 ημερών. Σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητα μικρότερα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων ή υψηλότερες δόσεις. Η χρήση προϊόντων του παράγοντα IX για τη συνήθη προφύλαξη σε 22 ασθενείς που αξιολογήθηκαν ήταν 4607 ( $\pm$  1849) IU/kg ανά έτος και 378 ( $\pm$  152) IU/kg ανά μήνα.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση της δραστηρότητας του παράγοντα IX στο πλάσμα σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, καθώς και υπολογισμός των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, όπως της ανάκτησης και του χρόνου ημιζωής, με σκοπό την κατάλληλη ρύθμιση των δόσεων.

### Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες με BeneFIX δεν περιελάμβαναν επαρκείς αριθμούς ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αντιδρούν διαφορετικά από τα νεότερα άτομα. Όπως με κάθε ασθενή που λαμβάνει το BeneFIX, η επιλογή της δόσης για έναν ηλικιωμένο ασθενή θα πρέπει να εξατομικεύεται.

### Τρόπος χορήγησης

Το BeneFIX χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, μετά από ανασύσταση της λυοφιλοποιημένης σκόνης για ενέσιμο διάλυμα με στείρο διάλυμα 0,234 % χλωριούχου νατρίου (βλ. παράγραφο 6.6).

Το BeneFIX θα πρέπει να χορηγείται με αργό ρυθμό έγχυσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις ένας ρυθμός έγχυσης μέχρι 4 ml ανά λεπτό έχει χρησιμοποιηθεί. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να προσδιορίζεται από το βαθμό ανοχής του ασθενούς.

Σε περίπτωση εκδήλωσης οποιασδήποτε πιθανολογούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας, η οποία πιστεύεται ότι σχετίζεται με τη χορήγηση του BeneFIX, ο ρυθμός της έγχυσης θα πρέπει να μειώνεται ή η έγχυση να διακόπτεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

### Συγκόλληση των ερυθροκυττάρων μέσα στο σωλήνα/σύριγγα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συγκόλλησης των ερυθροκυττάρων μέσα στο σωλήνα/σύριγγα κατά τη χορήγηση του BeneFIX. Δεν έχουν αναφερθεί κλινικές συνέπειες που να συσχετίζονται με αυτή την παρατήρηση. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το φαινόμενο της αιμοσυγκόλλησης, είναι σημαντικό να περιορίζεται η ποσότητα αίματος που εισάγεται στο σωλήνα. Δεν πρέπει να εισέλθει αίμα στη σύριγγα. Αν παρατηρηθεί συγκόλληση των ερυθροκυττάρων μέσα στο σωλήνα/σύριγγα, απορρίψτε όλο το υλικό (σωλήνας, σύριγγα και διάλυμα BeneFIX) και συνεχίστε τη χορήγηση με μία νέα συσκευασία.

### Συνεχής έγχυση

Η χορήγηση με συνεχή έγχυση δεν έχει εγκριθεί και δε συνιστάται (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4 και 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γνωστή αλλεργική αντίδραση σε πρωτεΐνες χάμστερ.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Οι ασθενείς μπορούν να επικολλήσουν μία από τις αυτοκόλλητες ετικέτες που βρίσκονται στο φιαλίδιο ώστε να πιστοποιούν τον αριθμό παρτίδας στο ημερολόγιο τους ή για την αναφορά τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών.

### Υπερευαισθησία

Είναι πιθανές αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου με το BeneFIX. Το προϊόν περιέχει ίχνη από πρωτεΐνες χάμστερ. Δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν σημειωθεί με προϊόντα του παράγοντα IX, συμπεριλαμβανομένου και του BeneFIX. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς

να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνούν με τον γιατρό τους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα πρώιμα σημεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, δύσπνοια, οίδημα, κνίδωση, γενικευμένη κνίδωση, κνησμό, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, βρογχόσπασμο, λαρυγγόσπασμο, συριγμό, υπόταση, θαμβή όραση, και αναφυλαξία.

Σε μερικές περιπτώσεις, οι αντιδράσεις αυτές έχουν εξελιχθεί σε σοβαρή αναφυλαξία. Σε περίπτωση καταπληξίας, πρέπει να ληφθούν για την αντιμετώπισή της τα ισχύοντα ιατρικά μέτρα. Σε περίπτωση σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, η χρήση εναλλακτικών αιμοστατικών μέτρων θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

#### Αναστολείς

Οι αναστολείς είναι ένα όχι συχνό συμβάν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή με προϊόντα που περιέχουν τον παράγοντα IX. Καθώς ένας ασθενής που είχε λάβει προηγούμενη αγωγή με BeneFIX ανέπτυξε έναν κλινικά σημαντικό αναστολέα χαμηλής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και επειδή η εμπειρία της αντιγονικότητας με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα IX είναι ακόμη περιορισμένη, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με BeneFIX θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα IX, οι οποίοι θα πρέπει να τιτλοποιούνται σε μονάδες Bethesda με τη χρήση κατάλληλης βιολογικής δοκιμασίας.

Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία που δείχνουν συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης αναστολέα του παράγοντα IX και αλλεργικών αντιδράσεων. Επομένως, ασθενείς που παρουσιάζουν αλλεργικές αντιδράσεις θα πρέπει να εξετάζονται για παρουσία αναστολέα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ασθενείς με αναστολείς παράγοντα IX μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο αναφυλαξίας σε επόμενη έκθεση στον παράγοντα IX. Προκαταρκτικές πληροφορίες υποδεικνύουν ότι μπορεί να υπάρχει μια σχέση ανάμεσα στην παρουσία μειζόνων μεταλλάξεων διαγραφής στο γονίδιο του παράγοντα IX ενός ασθενή και σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέα και οξέων αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν μείζονες μεταλλάξεις διαγραφής στο γονίδιο του παράγοντα IX θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα οξέων αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ιδιαίτερα κατά τις πρώιμες φάσεις της αρχικής έκθεσης στο προϊόν.

Λόγω του κινδύνου αλλεργικών αντιδράσεων με τα συμπκνώματα του παράγοντα IX, οι πρώτες χορηγήσεις του παράγοντα IX, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντα ιατρού, θα πρέπει να πραγματοποιούνται υπό ιατρική παρακολούθηση, όπου κατάλληλη ιατρική φροντίδα για αλλεργικές αντιδράσεις θα είναι δυνατόν να παρέχεται.

#### Θρόμβωση

Αν και το BeneFIX περιέχει μόνο παράγοντα IX, θα πρέπει να αναγνωριστεί ο κίνδυνος θρόμβωσης και διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Επειδή η χρήση των συμπκνωμάτων συμπλέγματος του παράγοντα IX ιστορικά έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επιπλοκών, η χρήση προϊόντων που περιέχουν παράγοντα IX δυνητικά μπορεί να είναι επικίνδυνη σε ασθενείς με σημεία ινωδόλυσης και σε ασθενείς με ΔΕΠ. Λόγω του δυνητικού κινδύνου θρομβωτικών επιπλοκών, θα πρέπει να αρχίσει κλινική παρακολούθηση με κατάλληλες βιολογικές δοκιμασίες για πρώιμα σημεία θρομβωτικών διαταραχών της πήξης και ΔΕΠ, όταν χορηγείται το προϊόν αυτό σε ασθενείς με παθήσεις ήπατος, σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, σε νεογέννητα βρέφη ή σε ασθενείς σε κίνδυνο θρομβωτικών φαινομένων ή ΔΕΠ. Σε καθεμία από αυτές τις καταστάσεις, η ωφέλεια της αγωγής με το BeneFIX θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι των κινδύνων αυτών των επιπλοκών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης BeneFIX με συνεχή έγχυση δεν έχει τεκμηριωθεί (βλέπε επίσης παραγράφους 4.2 και 4.8). Υπάρχουν αναφορές συμβάντων θρόμβωσης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας (ΑΚΒ) σε νεογνά σε κρίσιμη κατάσταση, ενώ λάμβαναν BeneFIX με συνεχή έγχυση μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

#### Καρδιαγγειακά συμβάντα

Σε ασθενείς με υπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η θεραπεία υποκατάστασης με FIX ενδέχεται να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

#### Νεφρωσικό σύνδρομο

Έχει αναφερθεί νεφρωσικό σύνδρομο μετά από επιχειρούμενη επαγωγή ανοσολογικής ανοχής σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β με αναστολείς του παράγοντα ΙΧ και ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης του BeneFIX για επαγωγή ανοσολογικής ανοχής δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από κλινικές μελέτες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με BeneFIX που δεν έχουν προηγουμένως λάβει αγωγή.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Μετά την ανασύσταση, το BeneFIX περιέχει λιγότερο από 0,2 mmol νατρίου (4,6 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς και τη δοσολογία του BeneFIX, οι ασθενείς θα μπορούσαν να λάβουν πολλαπλά φιαλίδια. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ο ασθενής ακολουθεί δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη νατρίου.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις των προϊόντων ανθρώπινου παράγοντα πήξης ΙΧ (rDNA) με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τον παράγοντα ΙΧ. Λόγω της σπάνιας εμφάνισης της αιμορροφιλίας Β στις γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του παράγοντα ΙΧ κατά την κύηση και γαλουχία. Επομένως, ο παράγοντας ΙΧ πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση και το θηλασμό μόνο αν υπάρχει σαφής ένδειξη.

Η επίδραση του BeneFIX στη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το BeneFIX δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αλλεργικές αντιδράσεις (στις οποίες μπορεί να περιλαμβάνονται αγγειοοίδημα, αίσθηση καύσου και νυγμού στη θέση της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνιδωτικό εξάνθημα, υπόταση, λήθαργος, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, αίσθηση σύσφιξης στον θώρακα, αιμωδίες, έμετος, συριγμός) έχουν παρατηρηθεί και ενδέχεται σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας). Σε μερικές περιπτώσεις, οι αντιδράσεις αυτές έχουν εξελιχθεί σε σοβαρή αναφυλαξία και έχουν συμβεί σε στενή χρονική συσχέτιση με την ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα ΙΧ (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Έχει αναφερθεί νεφρωσικό σύνδρομο μετά την προσπάθεια επαγωγής ανοσολογικής ανοχής σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β με αναστολείς του παράγοντα ΙΧ και ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων.

Πολύ σπάνια, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντισωμάτων στην πρωτεΐνη που προέρχεται από χάμστερ με συνοδές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Οι ασθενείς που πάσχουν από αιμορροφιλία Β μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (αναστολείς) έναντι του παράγοντα ΙΧ. Εάν εμφανιστούν τέτοιοι αναστολείς, η παρουσία τους

εκδηλώνεται ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επικοινωνία με ένα κέντρο εξειδικευμένο στην αιμορροφιλία.

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά τη χορήγηση των προϊόντων παράγοντα ΙΧ, βλ. παράγραφο 4.4.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο πίνακας που ακολουθεί είναι σύμφωνος με την ταξινόμηση κατηγορίας/οργανικού συστήματος κατά MedDRA (επίπεδο SOC και προτιμώμενου όρου). Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Στον πίνακα αναγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία και οι οποίες αναγνωρίστηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Οι συχνότητες έχουν βασιστεί σε όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν προκύψει λόγω της θεραπείας, σε συγκεντρωτικές κλινικές δοκιμές με 224 συμμετέχοντες.

Στην κάθε κατηγορία συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα                                               | Πολύ συχνές $\geq 1/10$ | Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ | Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$    | Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)                            |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                               |                         |                                  | Κυτταρίτιδα της θέσης έγχυσης <sup>α</sup> |                                                                                                        |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος                 |                         |                                  | Αναστολή παράγοντα ΙΧ <sup>β</sup>         |                                                                                                        |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                 |                         | Υπερευαισθησία <sup>γ</sup>      |                                            | Αναφυλακτική αντίδραση*                                                                                |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                       | Κεφαλαλγία <sup>δ</sup> | Ζάλη, δυσγευσία                  | Υπνηλία, τρόμος                            |                                                                                                        |
| Οφθαλμικές διαταραχές                                                    |                         |                                  | Οπτική δυσλειτουργία <sup>ε</sup>          |                                                                                                        |
| Καρδιακές διαταραχές                                                     |                         |                                  | Ταχυκαρδία <sup>στ</sup>                   |                                                                                                        |
| Αγγειακές διαταραχές                                                     |                         | Φλεβίτιδα, έξαψη <sup>ζ</sup>    | Υπόταση <sup>η</sup>                       | Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας <sup>θ,*</sup> , εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση*, θρόμβωση*, θρομβοφλεβίτιδα* |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Βήχας <sup>ι</sup>      |                                  |                                            |                                                                                                        |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                            |                         | Έμετος, ναυτία                   |                                            |                                                                                                        |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                          |                         | Εξάνθημα <sup>ια</sup> , κνίδωση |                                            |                                                                                                        |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Πολύ συχνές<br>≥ 1/10 | Συχνές<br>≥ 1/100<br>έως < 1/10                                                                                   | Όχι συχνές<br>≥ 1/1.000 έως<br>< 1/100 | Συχνότητα μη γνωστή<br>(δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |                                                                                                                   | Έμφρακτο νεφρού <sup>ιβ</sup>          |                                                                                |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Πυρεξία               | Θωρακική δυσφορία <sup>ιε</sup> , αντίδραση στη θέση έγχυσης <sup>ιδ</sup> , πόνος στη θέση έγχυσης <sup>ιγ</sup> |                                        | Ανεπαρκής θεραπευτική ανταπόκριση*                                             |
| Παρακλινικές εξετάσεις                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |                                                                                                                   |                                        | Ανεπαρκής ανάκτηση παράγοντα IX <sup>ιστ</sup> , *                             |
| <p>* ΑΕ που αναγνωρίστηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά</p> <p><sup>α</sup> συμπεριλαμβανομένης κυτταρίτιδας</p> <p><sup>β</sup> παροδικός σχηματισμός αναστολέων χαμηλού τίτλου</p> <p><sup>γ</sup> συμπεριλαμβανομένων υπερευαισθησίας σε φάρμακο, αγγειοοιδήματος, βρογχόσπασμου, συριγμού, δύσπνοιας και λαρυγγόσπασμου</p> <p><sup>δ</sup> συμπεριλαμβανομένων ημικρανίας, κεφαλαλγίας από παραρρινοκολπίτιδα</p> <p><sup>ε</sup> συμπεριλαμβανομένων σπινθηροβόλου σκοτώματος και θαμπής όρασης</p> <p><sup>στ</sup> συμπεριλαμβανομένων αυξημένης καρδιακής συχνότητας, φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας</p> <p><sup>ζ</sup> συμπεριλαμβανομένων έξαψης, αίσθησης θερμού, δέρματος θερμού</p> <p><sup>η</sup> συμπεριλαμβανομένης μειωμένης αρτηριακής πίεσης</p> <p><sup>θ</sup> σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας (SVC) σε βαρέως πάσχοντα νεογνά, κατά τη λήψη συνεχούς έγχυσης BeneFIX διαμέσου κεντρικού φλεβικού καθετήρα</p> <p><sup>ι</sup> συμπεριλαμβανομένου παραγωγικού βήχα</p> <p><sup>ια</sup> συμπεριλαμβανομένων κηλιδώδους εξανθήματος, βλατιδώδους εξανθήματος και κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος</p> <p><sup>ιβ</sup> παρουσιάστηκε σε ασθενή θετικό για αντισώματα ηπατίτιδας C, 12 ημέρες μετά τη λήψη δόσης BeneFIX για αιμορραγικό επεισόδιο.</p> <p><sup>ιγ</sup> συμπεριλαμβανομένων πόνου στη θέση ένεσης, ενόχλησης στη θέση έγχυσης</p> <p><sup>ιδ</sup> συμπεριλαμβανομένων κνησμού στη θέση έγχυσης, ερυθρήματος στη θέση έγχυσης</p> <p><sup>ιε</sup> συμπεριλαμβανομένων θωρακικού άλγους και αισθήματος σύσφιξης του θώρακα</p> <p><sup>ιστ</sup> Αυτός είναι ένας όρος ως έχει. Δεν ανακτήθηκε προτιμώμενος όρος MedDRA 17.1.</p> |                       |                                                                                                                   |                                        |                                                                                |

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Υπερευαισθησία/αλλεργικές αντιδράσεις

Σε περίπτωση εκδήλωσης οποιασδήποτε πιθανής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η οποία πιστεύεται ότι σχετίζεται με τη χορήγηση του BeneFIX, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

##### Ανάπτυξη αναστολέων

Ένας κλινικά σημαντικός αναστολέας χαμηλής ανταπόκρισης ανιχνεύτηκε σε 1 από τους 65 ασθενείς υπό αγωγή με BeneFIX (συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών που συμμετείχαν μόνο στη χειρουργική μελέτη), οι οποίοι προηγουμένως είχαν πάρει προϊόντα προερχόμενα από το πλάσμα. Αυτός ο ασθενής μπόρεσε να συνεχίσει τη θεραπεία με το BeneFIX, χωρίς αναμνηστική αύξηση του αναστολέα ή εμφάνιση αναφυλαξίας. (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις πιο συχνά απ' ό,τι σε ενήλικες.

Τα στοιχεία που υπάρχουν δεν είναι επαρκή ώστε να παρέχουν πληροφορίες για την επίπτωση αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή (PUPs) (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22608607  
Φαξ: + 357 22608669  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα υπερδοσολογίας με τα προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης ΙΧ.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμορραγικά, παράγοντας πήξης αίματος ΙΧ, κωδικός ATC: B02BD04

#### Μηχανισμός δράσης

Το BeneFIX περιέχει ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης ΙΧ, (nonacog alfa). Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης ΙΧ, είναι μία γλυκοπρωτεΐνη απλής αλυσίδας με μοριακό βάρος περίπου 55.000 Daltons, μέλος της οικογένειας της πρωτεάσης της σερίνης, των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ. Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης ΙΧ, είναι μία θεραπευτική πρωτεΐνη από ανασυνδυασμένο DNA η οποία έχει δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά συγκρίσιμα με τον ενδογενή παράγοντα ΙΧ. Ο παράγοντας ΙΧ ενεργοποιείται από τον παράγοντα VII/σύμπλεγμα παραγόντων ιστών στην εξωγενή οδό καθώς επίσης από τον παράγοντα XIa στην ενδογενή οδό πήξης. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας ΙΧ, σε συνδυασμό με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VIII, ενεργοποιεί τον παράγοντα X. Αυτό έχει ως τελικό αποτέλεσμα μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η θρομβίνη στη συνέχεια μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες οπότε είναι δυνατή η δημιουργία θρόμβου. Η δραστηριότητα του παράγοντα ΙΧ είναι απύσχα ή σε μεγάλο βαθμό μειωμένη σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β και κατά συνέπεια μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία υποκατάστασης.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αιμορροφιλία Β είναι μία φυλοσύνδετη κληρονομική διαταραχή της πήξης του αίματος που οφείλεται σε χαμηλά επίπεδα του παράγοντα ΙΧ και προκαλεί ακατάσχετη αιμορραγία σε αρθρώσεις, μύες και εσωτερικά όργανα, είτε αυθόρμητα είτε μετά από τυχαίο ή χειρουργικό τραύμα. Με τη θεραπεία υποκατάστασης τα επίπεδα του παράγοντα ΙΧ στο πλάσμα αυξάνονται επιτρέποντας μία πρόσκαιρη διόρθωση της ανεπάρκειας του παράγοντα και των αιμορραγικών τάσεων.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας στη μελέτη 3090A1-301-WW στηρίχθηκε στην αξιολόγηση 22 παιδιατρικών ασθενών σε δοσολογικό σχήμα για προφύλαξη, συμπεριλαμβάνοντας 4 ασθενείς υπό θεραπεία κατά απαίτηση οι οποίοι σύντομα άλλαξαν σε θεραπεία προφύλαξης.

Δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις (περιτομή και εισαγωγή της ιατρικής συσκευής port-a-catheter). Η ανάλυση ασφάλειας 25 ασθενών που αξιολογήθηκαν απεικόνισε ένα προφίλ ασφάλειας όπως αυτό αναμενόταν. Η μόνη καταγεγραμμένη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετιζόταν με το BeneFIX αναφέρθηκε από τον μοναδικό ασθενή που είχε συμπεριληφθεί, ο οποίος δεν είχε λάβει προηγούμενη αγωγή και ο οποίος εμφάνισε υπερευαισθησία και ανάπτυξη αναστολέων.

Σε δύο μελέτες ανοιχτής επισήμανσης καταδείχθηκε η ασφαλής χορήγηση του BeneFIX 100 IU/kg μία φορά την εβδομάδα. Ωστόσο, ο χρόνος ημιζωής του προϊόντος (βλ. παράγραφο 5.2) και τα περιορισμένα δεδομένα από μελέτη φαρμακοκινητικής, για το σχήμα χορήγησης μία φορά την εβδομάδα δεν επιτρέπουν γενικά τη σύσταση της χρήσης αυτού του σχήματος για μακροχρόνια προφύλαξη σε ασθενείς με βαριά αιμορροφιλία B.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Σε μία τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη φαρμακοκινητικής, το BeneFIX ανασυσταθέν με διαλύτη χλωριούχου νατρίου 0,234% καταδείχθηκε φαρμακοκινητικά ισοδύναμο με το διαθέσιμο στην αγορά BeneFIX (ανασυσταθέν με αποστειρωμένο ύδωρ) σε 24 ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία ( $\geq 12$  έτη) σε δόση 75 IU/kg. Επιπροσθέτως, παρακολούθηθηκαν φαρμακοκινητικές παράμετροι σε 23 από αυτούς τους ασθενείς, μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση του BeneFIX για έξι μήνες και δεν διαπιστώθηκε κάποια μεταβολή σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της αρχικής αξιολόγησης. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται μία σύνοψη των φαρμακοκινητικών δεδομένων.

| <b>Πίνακας 1. Εκτιμήσεις φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το BeneFIX (75 IU/kg) κατά την αρχή της θεραπείας και τον Μήνα 6, σε ασθενείς με αιμορροφιλία B που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία</b>                                                   |                                   |                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Παράμετρος                                                                                                                                                                                                                                     | Αρχή n = 24<br>Μέση τιμή $\pm$ SD | Μήνας 6 n = 23<br>Μέση τιμή $\pm$ SD |
| $C_{\max}$ (IU/dL)                                                                                                                                                                                                                             | 54,5 $\pm$ 15,0                   | 57,3 $\pm$ 13,2                      |
| $AUC_{\infty}$ (IU·hr/dL)                                                                                                                                                                                                                      | 940 $\pm$ 237                     | 923 $\pm$ 205                        |
| $t_{1/2}$ (hr)                                                                                                                                                                                                                                 | 22,4 $\pm$ 5,3                    | 23,8 $\pm$ 6,5                       |
| CL (mL/hr/kg)                                                                                                                                                                                                                                  | 8,47 $\pm$ 2,12                   | 8,54 $\pm$ 2,04                      |
| Ανάκτηση<br>(IU/dL ανά IU/kg)                                                                                                                                                                                                                  | 0,73 $\pm$ 0,20                   | 0,76 $\pm$ 0,18                      |
| Συντμήσεις: $AUC_{\infty}$ = επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου από το μηδέν έως το άπειρο, $C_{\max}$ = μέγιστη συγκέντρωση, $t_{1/2}$ = χρόνος ημιζωής αποβολής στο πλάσμα, CL = κάθαρση, SD = σταθερά απόκλισης. |                                   |                                      |

Αναπτύχθηκε ένα πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο χρησιμοποιώντας δεδομένα που συλλέχθηκαν από 73 ασθενείς ηλικίας 7 μηνών έως 60 ετών. Οι παράμετροι που εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας το τελικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων παρατίθενται στον Πίνακα 2. Τα βρέφη και τα παιδιά είχαν υψηλότερη κάθαρση, μεγαλύτερο όγκο κατανομής, συντομότερη ημιζωή και χαμηλότερη ανάκτηση απ' ό,τι οι έφηβοι και οι ενήλικες. Το τελικό στάδιο δεν καλύπτεται ξεκάθαρα λόγω της έλλειψης δεδομένων μετά τις 24 ώρες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $< 6$  ετών.

| <b>Πίνακας 2. Μέσες <math>\pm</math> SD Φαρμακοκινητικές Παράμετροι με βάση τις εξατομικευμένες εκτιμήσεις της μεθόδου Bayes από την Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική Ανάλυση</b> |                 |                  |                   |                    |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Ηλικιακή ομάδα (έτη)                                                                                                                                                         | Βρέφη <2        | Παιδιά 2 έως < 6 | Παιδιά 6 έως < 12 | Έφηβοι 12 έως < 18 | Ενήλικες 18 έως 60 |
| Αριθμός ατόμων                                                                                                                                                               | 7               | 16               | 1                 | 19                 | 30                 |
| Κάθαρση (mL/h/kg)                                                                                                                                                            | 13,1 $\pm$ 2,1  | 13,1 $\pm$ 2,9   | 15,5              | 9,2 $\pm$ 2,3      | 8,0 $\pm$ 0,6      |
| Vss (mL/kg)                                                                                                                                                                  | 252 $\pm$ 35    | 257 $\pm$ 25     | 303               | 234 $\pm$ 49       | 225 $\pm$ 59       |
| Χρόνος ημιζωής (h) αποβολής                                                                                                                                                  | 15,6 $\pm$ 1,2  | 16,7 $\pm$ 1,9   | 16,3              | 21,5 $\pm$ 5,0     | 23,9 $\pm$ 4,5     |
| Ανάκτηση (IU/dL ανά IU/kg)                                                                                                                                                   | 0,61 $\pm$ 0,10 | 0,60 $\pm$ 0,08  | 0,47              | 0,69 $\pm$ 0,16    | 0,74 $\pm$ 0,20    |

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες καρκινογένεσης, επίδρασης στη γονιμότητα και στην ανάπτυξη του εμβρύου.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις  
Σακχαρόζη  
Γλυκίνη  
L-Ιστιδίνη  
Πολυσορβικό 80

Διαλύτης  
Διάλυμα χλωριούχου νατρίου

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Μόνο το παρεχόμενο σετ έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται. Είναι δυνατή η αποτυχία της θεραπείας λόγω της προσρόφησης του ανθρώπινου παράγοντα πήξης IX στην εσωτερική επιφάνεια ορισμένων μέσων έγχυσης.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Το ανασυσταθέν προϊόν δεν περιέχει συντηρητικό και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, όχι όμως αργότερα των 3 ωρών μετά την ανασύσταση. Χημική και φυσική σταθερότητα μετά την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για 3 ώρες σε θερμοκρασία μέχρι και 25 °C.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Μην καταψύχετε.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU κόνις σε ένα φιαλίδιο των 10 mL (γυαλί τύπου I) με ένα πώμα (χλωροβουτυλίου) και ένα αποσπώμενο κάλυμμα (αλουμινίου) και 5 ml διαυγούς και άχρωμου διαλύτη σε μία προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ένα έμβολο/πώμα (βρωμοβουτυλίου), ένα πλαστικό καπάκι (βρωμοβουτυλίου) και ένα στείρο προσαρμογέα φιαλιδίου της συσκευής ανασύστασης, ένα στείρο σετ έγχυσης, δύο τολύπια βαμβακιού με οινόπνευμα, ένας λευκοπλάστης και μία γάζα.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το BeneFIX χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση της λυοφιλοποιημένης σκόνης για ένεση με τον παρεχόμενο διαλύτη (διάλυμα 0,234 % w/v χλωριούχου νατρίου) στην προγεμισμένη σύριγγα (για οδηγίες ανασύστασης, βλέπε επίσης την παράγραφο 3 του φύλλου οδηγιών χρήσης).

Το BeneFIX, αφού ανασυσταθεί, περιέχει πολυσορβικό-80, το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό εξαγωγής του φθαλικού δισαιθυλεξυλίου (DEHP) από το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την παρασκευή και τη χορήγηση του BeneFIX. Είναι σημαντικό να ακολουθούνται πιστά οι συστάσεις του παραγράφου 4.2.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Επειδή η χρήση του BeneFIX με συνεχή έγχυση δεν έχει αξιολογηθεί, το BeneFIX δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα έγχυσης ή να χορηγείται στάγδην με συσκευή έγχυσης ορού.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστου 1997  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουλίου 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

10/2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>