

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

BeneFIX 250 UI pó e solvente para solução injetável  
BeneFIX 500 UI pó e solvente para solução injetável  
BeneFIX 1000 UI pó e solvente para solução injetável  
BeneFIX 1500 UI pó e solvente para solução injetável  
BeneFIX 2000 UI pó e solvente para solução injetável  
BeneFIX 3000 UI pó e solvente para solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### BeneFIX 250 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 50 UI de nonacog alfa por ml.

### BeneFIX 500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 100 UI de nonacog alfa por ml.

### BeneFIX 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1000 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 200 UI de nonacog alfa por ml.

### BeneFIX 1500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1500 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 300 UI de nonacog alfa por ml.

### BeneFIX 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 2000 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 400 UI de nonacog alfa por ml.

### BeneFIX 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 3000 UI de nonacog alfa (fator IX de coagulação recombinante). Após a reconstituição com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio (0,234%), que é fornecida conjuntamente, a solução contém cerca de 600 UI de nonacog alfa por ml.

A potência (UI) é determinada através do ensaio de coagulação em passo único da Farmacopeia Europeia. A atividade específica do BeneFIX não é inferior a 200 UI/mg proteína.

BeneFIX contém o fator IX de coagulação recombinante, (INN = nonacog alfa). A nonacog alfa é uma proteína purificada que tem 415 aminoácidos em cadeia simples. Tem uma sequência primária de aminoácidos que é comparável à forma alélica Ala<sup>148</sup> do fator IX derivado do plasma, e algumas modificações pós-translacionais da molécula recombinante são diferentes das

da molécula derivada do plasma. O fator IX de coagulação recombinante é uma glicoproteína que é secretada por células mamíferas geneticamente manipuladas derivadas de uma linhagem celular do ovário de hamster Chinês (OHC).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Pó e solvente para solução injetável.

Pó branco/quase branco e solvente límpido e incolor.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes com hemofilia B (deficiência congénita de fator IX).

BeneFIX pode ser utilizado em todas as faixas etárias.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve decorrer sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

##### Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se a determinação apropriada dos níveis de fator IX para aferir a dose a ser administrada e a frequência de repetição das perfusões. A resposta de cada doente ao fator IX pode variar, originando diferentes tempos de semivida e recuperação. O doseamento com base no peso do doente pode necessitar de ajustes no caso de doentes com peso baixo ou com excesso de peso. No caso particular de grandes cirurgias, é indispensável uma monitorização precisa da terapêutica de substituição, através da análise dos parâmetros da coagulação (atividade do fator IX no plasma).

Quando se utiliza um ensaio de coagulação num passo único do tempo de tromboplastina *in vitro* para a determinação da atividade do fator IX nas amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do fator IX no plasma podem ser significativamente afetados, tanto pelo tipo de reagente de tempo parcial de tromboplastina ativada, como pelo padrão de referência utilizado no ensaio. Esta questão é particularmente importante quando os laboratórios e/ou reagentes utilizados no ensaio são alterados.

##### Posologia

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator IX, da localização e extensão da hemorragia, e do estado clínico do doente.

O número de unidades de fator IX administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais estão relacionadas com o atual padrão da OMS para produtos de fator IX. A atividade do fator IX no plasma é expressa ou em percentagem (relativa ao plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (relativa a um padrão internacional para o fator IX no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator IX é equivalente à quantidade de fator IX existente em 1 ml de plasma humano normal.

### Tratamento "on demand"

O cálculo da dose necessária de BeneFIX pode basear-se no pressuposto de que uma unidade de atividade de fator IX por kg de peso corporal aumenta o nível de fator IX circulante em média 0,8 UI/dl (intervalo de 0,4 a 1,4 UI/dl) em doentes  $\geq$  12 anos (mais informações na secção 5.2).

A dose necessária é determinada através da fórmula seguinte:

Número de UI de fator IX necessário	=	Peso corporal (kg)	X	Aumento desejado de fator IX (%) ou (UI/dl)	X	Recíproco da recuperação observada
-------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------------------

Exemplo: Para uma recuperação de 0,8 UI/dl, a fórmula é a seguinte:

Número de UI de fator IX necessário	=	Peso corporal (kg)	X	Aumento desejado de fator IX (%) ou (UI/dl)	X	1,3 UI/kg
-------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	-----------

A quantidade a ser administrada e a frequência da administração deverão ser sempre orientadas em função da eficácia clínica de cada caso individual.

No caso de ocorrência dos seguintes episódios hemorrágicos, a atividade de fator IX não deve diminuir para valores inferiores aos níveis de atividade plasmática (em % do normal ou em UI/dl) no período correspondente. O quadro seguinte pode ser usado como orientação da posologia em caso de episódios hemorrágicos e cirurgia:

<b>Grau de hemorragia / Tipo de procedimento cirúrgico</b>	<b>Nível de fator IX necessário (%) ou (UI/dl)</b>	<b>Frequência de administração (horas)/Duração da Terapêutica (dias)</b>
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrose na fase inicial, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 – 40	Repetir cada 24 horas. Pelo menos 1 dia até resolução do episódio hemorrágico, avaliado pela dor, ou até se verificar a cicatrização.
Hemartrose mais prolongada, hemorragia muscular ou hematoma	30 – 60	Repetir a perfusão cada 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até resolução da dor e da incapacidade aguda.
Hemorragias com risco de vida	60 – 100	Repetir a perfusão cada 8 a 24 horas até resolução da situação de risco.
<b>Cirurgia</b>		
Pequena cirurgia: Incluindo extração dentária	30 – 60	Cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até se verificar a cicatrização.
Grande cirurgia	80 - 100 (pré- e pós-operatório)	Repetir a perfusão cada 8 - 24 horas até adequada cicatrização da ferida, seguindo-se, pelo menos, mais 7 dias de terapêutica para manter uma atividade de fator IX entre 30% a 60% (UI/dl).

### Profilaxia

O BeneFIX pode ser administrado na profilaxia a longo prazo de hemorragias em doentes com hemofilia B grave. Num ensaio clínico sobre profilaxia secundária de rotina, a dose média em

doentes previamente tratados (DPT) foi de 40 UI/kg (intervalo de 13 a 78 UI/kg), administrados com intervalos de 3 a 4 dias.

Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de doses mais curtos ou doses mais elevadas.

#### População pediátrica

A documentação relativa ao tratamento “*on demand*” e cirurgia em doentes pediátricos com idade inferior a 6 anos tratados com BeneFIX, é limitada.

A dose média ( $\pm$  desvio padrão) para a profilaxia foi de 63,7 ( $\pm$  19,1) UI/kg com intervalos de 3 a 7 dias. Em doentes mais jovens, poderão ser necessários intervalos de administração mais curtos ou doses mais elevadas. O consumo de FIX para profilaxia de rotina em 22 doentes elegíveis foi de 4607 ( $\pm$  1849) UI/kg por ano e de 378 ( $\pm$  152) UI/kg por mês.

Deve realizar-se a monitorização da atividade do fator IX no plasma, como indicado clinicamente, assim como o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos tais como a recuperação e o tempo de semivida, de modo a ajustar a dose conforme apropriado.

#### População idosa

Os estudos clínicos de BeneFIX não incluíram um número suficiente de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Como com qualquer doente a receber BeneFIX, a seleção da dose em doentes idosos deve ser individualizada.

#### Modo de administração

BeneFIX é administrado por perfusão intravenosa após reconstituição do pó liofilizado para solução injetável com solução de cloreto de sódio 0,234% estéril. (ver secção 6.6).

BeneFIX deve ser administrado num débito de perfusão lento. Na maioria dos casos, foi utilizado um débito de perfusão até 4 ml por minuto. O débito de administração deve ser determinado pelo nível de conforto do doente.

Em caso de suspeita de reação de hipersensibilidade que possa estar relacionada com a administração de BeneFIX, o débito de perfusão deve ser diminuído ou interrompido (ver as secções 4.4 e 4.8).

#### Aglutinação de glóbulos vermelhos no tubo/seringa

Tem sido notificado casos de aglutinação de glóbulos vermelhos no tubo/seringa durante a administração do BeneFIX. Não foram notificados acontecimentos adversos associados a esta observação. Para minimizar a possibilidade de aglutinação, é importante limitar a quantidade de sangue que entra no tubo. Não deve entrar sangue na seringa. Se for observada aglutinação de glóbulos vermelhos no tubo/seringa, deve rejeitar-se todo este material (tubos, seringa e solução de BeneFIX) e reiniciar a administração com uma nova embalagem.

#### Perfusão contínua

A administração por perfusão contínua não foi aprovada e não é recomendada (ver também as secções 4.4 e 6.6).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, listados na secção 6.1.

Reação alérgica conhecida às proteínas de hamster.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Hipersensibilidade

É possível que ocorram reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com BeneFIX. O produto contém vestígios de proteínas de hamster. Ocorreram reações anafiláticas/anafilactoides com potencial perigo de vida com produtos do fator IX, incluindo o BeneFIX. Se ocorrer algum sintoma de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a interromper imediatamente o uso do medicamento e a contactar um médico. O doente deve ser informado dos sinais iniciais de hipersensibilidade incluindo dificuldade respiratória, falta de ar, edema, urticária, urticária generalizada, prurido, sensação de aperto torácico, broncoespasmo, laringoespasmo, respiração ruidosa, hipotensão, visão turva e anafilaxia.

Em alguns casos, estas reações evoluíram para anafilaxia grave. Em caso de choque, os atuais padrões clínicos para o tratamento de choque devem ser observados. Em caso de reações alérgicas graves, medidas hemostáticas alternativas devem ser consideradas.

##### Inibidores

É pouco frequente a ocorrência de inibidores em doentes previamente tratados (DPT) a receber produtos contendo o fator IX. Uma vez que durante os estudos clínicos um DPT tratado com BeneFIX desenvolveu um inibidor associado a uma resposta baixa clinicamente relevante, e como a experiência sobre a antigenicidade do fator IX recombinante é ainda limitada, os doentes a receber tratamento com BeneFIX deverão ser cuidadosamente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de inibidores do fator IX, os quais deverão ser quantificados em Unidades Bethesda através de ensaios biológicos apropriados.

Foram publicados casos que revelam uma correlação entre a ocorrência de inibidores do fator IX e reações alérgicas. Assim, deve avaliar-se a presença de inibidores nos doentes que apresentam reações alérgicas. É de salientar que os doentes com inibidores do fator IX podem apresentar um aumento do risco de anafilaxia em caso de exposição subsequente ao fator IX. Informação preliminar sugere que pode existir uma relação entre a presença de mutações de deleção major no gene do fator IX dos doentes e um aumento do risco de formação de inibidores e de reações agudas de hipersensibilidade. Os doentes que reconhecidamente possuem mutações de deleção major no gene do fator IX devem ser observados cuidadosamente em relação a sinais e sintomas de reações agudas de hipersensibilidade, particularmente durante as fases iniciais de exposição ao produto.

Devido ao risco de ocorrência de reações alérgicas com os concentrados de fator IX, as administrações iniciais de fator IX devem, de acordo com a opinião do médico assistente, ser realizadas sob vigilância clínica num local onde seja possível obter a adequada assistência médica em caso de ocorrência de reações alérgicas.

##### Trombose

Apesar do BeneFIX ser constituído apenas por fator IX, deve ser reconhecido o risco de trombose e de coagulação intravascular disseminada. Uma vez que o uso de concentrados de complexo de fator IX tem sido historicamente associado ao desenvolvimento de complicações tromboembólicas, o uso de produtos contendo fator IX pode ser potencialmente perigoso em doentes com sinais de fibrinólise e em doentes com coagulação intravascular disseminada. Devido ao risco potencial de complicações trombóticas, deve iniciar-se uma supervisão clínica relativamente aos sinais precoces de coagulopatia trombótica e de consumo, através de ensaios biológicos adequados, quando se administrar este produto a doentes com doença hepática, doentes em pós-operatório, recém-nascidos, ou doentes em risco de fenómenos trombóticos ou coagulação intravascular disseminada. Em cada uma destas situações, o benefício do tratamento com BeneFIX deve ser avaliado tendo em conta o risco deste tipo de complicações.

A segurança e a eficácia da administração de BeneFIX por perfusão contínua não foram estabelecidas (ver também as secções 4.2 e 4.8). Após a comercialização foram notificados casos de acontecimentos trombóticos, incluindo síndrome da veia cava superior (SVC) com perigo de vida em recém-nascidos em estado crítico, durante a administração por perfusão contínua de BeneFIX através de um cateter venoso central (ver também a secção 4.8).

#### Acontecimentos cardiovasculares

Em doentes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapêutica de substituição com FIX poderá aumentar o risco cardiovascular.

#### Síndrome Nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica no seguimento de tentativas de indução de tolerância imunológica em doentes com hemofilia B apresentando inibidores do fator IX e antecedentes de reação alérgica. A segurança e a eficácia da utilização de BeneFIX na indução de tolerância imunológica, não foram estabelecidas.

#### Populações especiais

Não foram obtidos resultados suficientes nos estudos clínicos sobre o tratamento de doentes previamente não tratados (DPNT) com BeneFIX.

#### Registo de utilização

É altamente recomendado que, sempre que BeneFIX for administrado a um doente, seja registado o nome e o número do lote do produto utilizado, de modo a estabelecer uma ligação entre o doente e o lote do medicamento. Os doentes podem colar no seu diário uma das etiquetas destacáveis presentes no frasco para registarem o número do lote ou para comunicarem quaisquer efeitos secundários que possam surgir.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram notificadas quaisquer interações entre produtos de fator IX de coagulação humano (rDNA) e outros medicamentos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Não foram realizados estudos de reprodução animal com o fator IX. Uma vez que a hemofilia B ocorre raramente em mulheres, não existe experiência relativamente à utilização de fator IX durante a gravidez e o aleitamento. Assim, o fator IX deve ser utilizado durante a gravidez e aleitamento apenas se claramente indicado.

O efeito de BeneFIX na fertilidade não foi estabelecido.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

BeneFIX não tem influência sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Foram observadas reações alérgicas ou de hipersensibilidade (que podem incluir angioedema, sensação de ardor e de picadas no local da perfusão, arrepios, afrontamentos, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, irrequietude, taquicardia, aperto torácico, formigueiro, vômitos, pieira) que podem, em alguns casos, evoluir para anafilaxia grave (incluindo choque). Em alguns casos estas reações evoluíram para anafilaxia grave, tendo ocorrido em estreita associação temporal com o desenvolvimento de inibidores do fator IX (ver

também secção 4.4). Foram notificados casos de síndrome nefrótica no seguimento de tentativas de indução de tolerância imunológica em doentes com hemofilia B que apresentavam inibidores do fator IX e antecedentes de reação alérgica.

São raras as observações de desenvolvimento de anticorpos para proteínas de hamster com reações de hipersensibilidade associadas.

Os doentes com hemofilia B podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator IX. Se ocorrerem esses inibidores, a condição poderá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Nestes casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

Existe um risco potencial de ocorrência de episódios trombembólicos no seguimento da administração de produtos de fator IX, ver secção 4.4.

#### Lista tabular das reações adversas

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA (SOC e Nível de Termo com Preferência). As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). A tabela apresenta as reações adversas notificadas nos estudos clínicos de doentes previamente tratados e identificadas durante a utilização pós comercialização. Estas frequências baseiam-se em todos os acontecimentos adversos emergentes do tratamento de causalidade em estudos clínicos combinados com 224 doentes.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas segundo uma ordem decrescente de gravidade.

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frequentes (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Pouco frequentes (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b>
Infeções e infestações			Celulite no local da perfusão <sup>a</sup>	
Doenças do sangue e do sistema linfático			Inibição de factor IX <sup>b</sup>	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidad <sup>e</sup>		Reação anafilática*
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia <sup>d</sup>	Tonturas; disgeusia	Sonolência; tremor	
Afeções oculares			Insuficiência visual <sup>e</sup>	
Cardiopatias			Taquicardia <sup>f</sup>	
Vasculopatias		Flebite; afrontamento <sup>g</sup>	Hipotensão <sup>h</sup>	Síndrome de veia cava superior <sup>i</sup> * ; trombose venosa profunda* ; trombose* ; tromboflebite*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse <sup>l</sup>			
Doenças gastrointestinais		Vómitos; náuseas		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea <sup>k</sup> ; urticária		
Doenças renais e urinárias			Enfarte renal <sup>l</sup>	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Mal-estar torácico <sup>o</sup> ; reação no local da perfusão <sup>n</sup> ; dor no local da perfusão <sup>m</sup>		Resposta terapêutica inadequada*
Exames complementares de diagnóstico				Recuperação do fator IX inadequada <sup>p</sup> *

\* RAM identificadas pós comercialização

<sup>a</sup> incluindo celulite

<sup>b</sup> formação de inibidores transitórios de baixo título

<sup>c</sup> incluindo hipersensibilidade medicamentosa, angioedema, broncospasma, pieira, dispneia e laringospasmo

<sup>d</sup> incluindo enxaqueca, cefaleia sinusal

<sup>e</sup> incluindo escotoma cintilante e visão turva

<sup>f</sup> incluindo frequência cardíaca aumentada, taquicardia sinusal

<sup>g</sup> incluindo rubor quente, sensação de calor e calor cutâneo

<sup>h</sup> incluindo tensão arterial diminuída

<sup>i</sup> síndrome de veia cava superior (VCS) em recém-nascidos em estado grave, enquanto recebem perfusão contínua de BeneFIX através de um cateter venoso central

<sup>j</sup> incluindo tosse produtiva

<sup>k</sup> incluindo erupção cutânea maculosa, enxantema papuloso, erupção cutânea maculopapulosa

<sup>l</sup> desenvolvido num doente com anticorpo-positivo de hepatite C, 12 dias após uma dose de BeneFIX devido a um episódio hemorrágico

<sup>m</sup> incluindo dor no local da injeção, desconforto no local da perfusão

<sup>n</sup> incluindo prurido no local da perfusão, eritema no local da perfusão

<sup>o</sup> incluindo dor torácica e aperto torácico

<sup>p</sup> Este é um termo literal. Não foi obtido um PT MedDRA 17.1.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Reações de hipersensibilidade/alérgicas

Caso haja suspeita de reação de hipersensibilidade que possa estar relacionada com a administração de BeneFIX, ver secções 4.2 e 4.4.

##### Formação de inibidores

Foi detetada a presença de inibidores associados a uma baixa resposta clinicamente relevante em 1 de 65 doentes tratados com BeneFIX (incluindo 9 doentes que participaram apenas no estudo efetuado em doentes submetidos a cirurgia), e que foram previamente tratados com produtos derivados do plasma. Foi possível a este doente continuar o tratamento com BeneFIX sem aumento anamnésico de inibidores ou anafilaxia (ver secção 4.4).

##### População pediátrica

Podem surgir reações alérgicas mais frequentemente nas crianças do que nos adultos.

Não existem dados suficientes para fornecer informação sobre a incidência de inibidores em DPNT (ver também a secção 5.1).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

Não foram notificados quaisquer sintomas de sobredosagem com produtos de fator IX de coagulação recombinante.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, fator IX de coagulação sanguínea ; Código ATC: B02BD04

#### Mecanismo de ação

BeneFIX contém o fator IX de coagulação recombinante (nonacog alfa). O fator IX de coagulação recombinante é uma glicoproteína de cadeia simples, com uma massa molecular aproximada de 55.000 Daltons, membro da família das serina-proteases dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. O fator IX de coagulação recombinante, é um produto terapêutico proteico com base na tecnologia do DNA recombinante, que tem características estruturais e funcionais comparáveis às do fator IX endógeno. O fator IX é ativado pelo complexo do fator VII/fator tecidual na via extrínseca, e pelo fator XIa da via intrínseca da coagulação. O fator IX ativado, em combinação com o fator VIII ativado, ativa o fator X, o que resulta por fim na conversão da protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogénio em fibrina e pode ser formado o coágulo. A atividade do fator IX é muito reduzida ou ausente em doentes com hemofilia B e pode ser necessária uma terapêutica substitutiva.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A hemofilia B é uma doença hereditária, associada aos cromossomas sexuais, que afeta a coagulação do sangue devido à diminuição dos níveis de fator IX e resulta em hemorragia profusa dos ligamentos, músculos ou órgãos internos, de forma espontânea ou como resultado de um trauma acidental ou cirúrgico. Através de terapêutica de substituição, os níveis plasmáticos de fator IX são aumentados, permitindo deste modo uma correção temporária da deficiência do fator e correção das tendências hemorrágicas.

#### População pediátrica

A análise da eficácia no estudo 3090A1-301-WW baseou-se em 22 indivíduos pediátricos elegíveis em regime profilático, incluindo 4 doentes “*on demand*” que passaram para profilaxia passado pouco tempo. Dois doentes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos (circuncisão e inserção de cateter *port-a-cath*). A análise da segurança de 25 doentes elegíveis refletiu um perfil de segurança, tal como esperado. O único acontecimento adverso grave documentado relacionado com o BeneFIX foi notificado pelo único DPNT incluído no estudo, que apresentou hipersensibilidade e desenvolvimento de inibidores.

Em dois estudos abertos, constatou-se ser segura a administração de 100 UI/kg uma vez por semana de BeneFIX. Contudo, a semivida do medicamento (ver secção 5.2) e os dados limitados do estudo de farmacocinética para o regime “uma vez por semana” não permitem recomendar este regime, em geral, para a profilaxia a longo prazo em doentes com hemofilia B grave.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Num estudo de farmacocinética cruzado e aleatorizado, BeneFIX reconstituído com solução de cloreto de sódio a 0,234% demonstrou ser farmacocineticamente equivalente ao BeneFIX anteriormente comercializado (reconstituído com água estéril) em 24 doentes ( $\geq 12$  anos) previamente tratados com uma dose de 75 UI/kg. Adicionalmente, os parâmetros farmacocinéticos foram seguidos em 23 dos mesmos doentes, após administração repetida de BeneFIX durante seis meses, tendo-se constatado que permaneciam inalterados em comparação com os obtidos na avaliação inicial. No Quadro 1 é apresentado um resumo dos dados farmacocinéticos.

<b>Quadro 1. Estimativa dos parâmetros farmacocinéticos para o BeneFIX (75 UI/kg) no início e no Mês 6 do estudo em doentes com hemofilia B previamente tratados</b>		
Parâmetro	Início do estudo n = 24 Média ± DP	Mês 6 n = 23 Média ± DP
$C_{max}$ (UI/dl)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
$AUC_{\infty}$ (UI·h/dl)	940 ± 237	923 ± 205
$t_{1/2}$ (h)	22,4 ± 5,3	23,8 ± 6,5
CL (ml/h/kg)	8,47 ± 2,12	8,54 ± 2,04
Recuperação (UI/dl por UI/kg)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18
Abreviaturas: $AUC_{\infty}$ = área sob a curva da concentração plasmática-tempo desde o tempo zero até ao infinito; $C_{max}$ = concentração máxima; $t_{1/2}$ = semivida da eliminação plasmática; CL = depuração; DP = desvio padrão.		

Desenvolveu-se um modelo farmacocinético populacional utilizando dados recolhidos em 73 doentes com idades entre os 7 meses e os 60 anos. Os parâmetros estimados utilizando o modelo bicompartimental final são apresentados no Quadro 2. Os bebés e as crianças apresentaram uma depuração mais elevada, um maior volume de distribuição, uma semivida mais curta e uma recuperação mais lenta do que os adolescentes e adultos. A fase terminal não foi abrangida com precisão por falta de dados para além das 24 horas em indivíduos pediátricos < 6 anos de idade.

<b>Quadro 2. Média ± DP Parâmetros farmacocinéticos baseados em estimativas de Bayes individuais a partir de uma análise farmacocinética populacional</b>					
Grupo Etário (anos)	Bebês <2	Crianças 2 a < 6	Crianças 6 a < 12	Adolescentes 12 a < 18	Adultos 18 a 60
Número de indivíduos	7	16	1	19	30
Depuração (ml/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
Vss (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Semivida Eliminação (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Recuperação (UI/dl por UI/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de genotoxicidade.

Não foram realizadas quaisquer investigações sobre carcinogênese, diminuição de fertilidade ou desenvolvimento do feto.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Pó

Sacarose

Glicina

L-histidina

Polissorbato 80

#### Solvente

Solução de cloreto de sódio

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. Apenas deve ser utilizado o sistema de perfusão fornecido com o medicamento. O tratamento pode falhar como consequência da adsorção do fator IX de coagulação humano às superfícies internas de alguns equipamentos de perfusão.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

O produto reconstituído não contém conservante e deve ser utilizado de imediato, mas em não mais que 3 horas após reconstituição. Demonstrou-se estabilidade química e física em utilização durante 3 horas a temperaturas até 25°C.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar abaixo de 30°C. Não congelar.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI pó e solvente para solução injetável

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI de pó num frasco para injetáveis de 10 ml (vidro tipo 1) com uma tampa (clorobutil) e um selo destacável (alumínio) e 5 ml de solvente límpido e incolor numa seringa pré-cheia (vidro tipo 1) com um êmbolo (bromobutil), uma ponta (bromobutil) e um adaptador estéril para frasco para injetáveis, dispositivo para reconstituição, um sistema de perfusão estéril, duas compressas com álcool, um emplastro e uma compressa de gaze.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

BeneFIX é administrado por perfusão intravenosa após reconstituição do pó liofilizado para uso injetável com o solvente fornecido (solução de cloreto de sódio 0,234% p/v) na seringa pré-cheia (ver também secção 3 do Folheto Informativo para instruções de reconstituição).

BeneFIX, quando reconstituído, contém polissorbato 80, que se sabe aumentar a taxa de extração do di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) do cloreto de polivinilo (PVC). Deve ter-se este facto em consideração durante a preparação e a administração de BeneFIX. É importante que se sigam rigorosamente as recomendações da secção 4.2.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Uma vez que a utilização de BeneFIX por perfusão contínua não foi avaliada, BeneFIX não deve ser misturado com soluções para perfusão ou ser administrado sob gotejamento.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27 de agosto de 1997

Data da última renovação: 20 de julho de 2012

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

17-10-2018

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.