

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BeneFIX 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 1500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
BeneFIX 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

BeneFIX 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 250 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter beredning med medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 50 IE nonacog alfa.

BeneFIX 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter beredning med medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 100 IE nonacog alfa.

BeneFIX 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 1000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter beredning med medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 200 IE nonacog alfa.

BeneFIX 1500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 1500 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter beredning med medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 300 IE nonacog alfa.

BeneFIX 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 2000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter beredning med medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 400 IE nonacog alfa.

BeneFIX 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 3000 IE nonacog alfa (rekombinant koagulationsfaktor IX). Efter beredning med medföljande 5 ml 0,234% natriumkloridlösning för injektion innehåller varje ml av lösningen ca 600 IE nonacog alfa.

Styrkan (IE) har bestämts genom att använda den Europeiska farmakopéns en-steps koagulationstest. Den specifika aktiviteten av BeneFIX överstiger 200 IE/mg protein.

BeneFIX innehåller rekombinant koagulationsfaktor IX, (INN = nonacog alfa). Nonacog alfa är ett renat protein, som har 415 aminosyror i en enkel kedja. Primära aminosyrasekvensen är jämförbar med den Ala¹⁴⁸ allela formen av plasmaframställd faktor IX. Den post-translationella modifieringen av den rekombinanta molekylen skiljer sig något från den plasmaframställda molekylen. Rekombinant koagulationsfaktor IX är ett glykoprotein som utsöndras från genetiskt modifierade däggdjursceller från en kinesisk hamster-ovariecclinje.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Vitt/ nästan vitt pulver och klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och profylax av blödningar hos patienter med hemofili B (medfödd faktor IX-brist).

BeneFIX kan användas till alla åldersgrupper.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör ske under övervakning av läkare med erfarenhet av hemofilibehandling.

Behandlingsmonitorering

Under behandlingen rekommenderas bestämning av faktor IX-nivåerna som vägledning vid dosering och frekvens av upprepade injektioner. Enskilda patienter kan svara olika på faktor IX-behandling och ha olika halveringstider och olika nivåer av recovery. Dos baserad på kroppsvikt kan kräva justeringar hos underviktiga och överviktiga patienter. Exakt monitorering av substitutionsterapin genom koagulationsanalys (plasmafaktor IX-aktivitet) är absolut nödvändigt vid större kirurgiska ingrepp.

Vid användning av en in vitro tromboplastintidbaserad (aPTT) en-steps koagulationsanalys för bestämning av faktor IX-aktivitet i patienternas blodprover, kan plasmafaktor IX-aktivitetsresultaten vara signifikant påverkade både av aPTT-reagenstypen och referensstandarderna i analysen. Detta är av särskild vikt när man byter laboratorium och/eller de reagens som används i analysen.

Dosering

Dos och substitutionsterapins längd beror på svårighetsgraden av faktor IX-bristen, på lokaliseringen och utbredningen av blödningen samt på patientens kliniska tillstånd.

Antal enheter av administrerat faktor IX uttrycks i internationella enheter (IE) vilka är relaterade till gällande WHO-standard för faktor IX-produkter. Faktor IX-aktiviteten i plasma uttrycks antingen som en procentandel (jämfört med normal human plasma) eller i internationella enheter (jämfört med internationell standard för faktor IX i plasma).

En internationell enhet (IE) faktor IX-aktivitet är ekvivalent med samma mängd faktor IX i 1 ml normal human plasma.

Vid behovsbehandling

Beräkningen av behövlig dos BeneFIX kan baseras på erfarenheten att en IE av faktor IX per kg kroppsvikt förväntas öka nivån av faktor IX i plasma genomsnittligt med 0,8 IE/dl (intervall 0,4 - 1,4 IE/dl) hos patienter ≥ 12 år (ytterligare information i avsnitt 5.2).

Den erforderliga dosen bestäms med hjälp av följande formel:

erforderligt antal faktor IX-enheter	=	kroppsvikt (i kg)	x	önskad faktor IX-ökning (%) eller (IE/dl)	x	värde motsvarande uppmätt in vivo-recovery
--------------------------------------	---	-------------------	---	---	---	--

Exempel: Vid en recovery med 0,8 IE/dl är formeln följande:

erforderligt antal faktor IX-enheter	=	kroppsvikt (i kg)	x	önskad faktor IX-ökning (%) eller (IE/dl)	x	1,3 IE/kg
--------------------------------------	---	-------------------	---	---	---	-----------

Dos och administreringsfrekvens ska anpassas individuellt för varje patient.

I händelse av följande hemorragiska händelser bör faktor IX-aktiviteten inte sjunka under de plasmaaktivitetsnivåer (i % av normalt eller IE/dl) givna i motsvarande kolumn. Följande doseringstabell kan användas som vägledning vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp:

Grad av blödning/Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor IX-aktivitet (%) eller (IE/dl)	Dosfrekvens (timmar)/Behandlingens längd (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller munblödning	20-40	Upprepa var 24:e timme. Minst 1 dag tills smärtan lindrats eller läkning har uppnåtts.
Omfattande hemartros, muskelblödningar eller hematom	30-60	Upprepa injektionen var 24:e timme i 3-4 dagar eller mera tills smärtlindring eller fri rörlighet har uppnåtts.
Livshotande blödningar	60-100	Upprepa injektionen var 8-24:e timme tills det kritiska tillståndet är övervunnet.
Kirurgi		
Mindre: Inklusive tandutdragning	30-60	Var 24:e timme, minst 1 dag, tills läkning uppnåtts.
Större	80-100 (pre-och postoperativt)	Upprepa injektionen var 8-24:e timme tills sårhäkning inträtt, därefter behandling i ytterligare minst 7 dagar för att upprätthålla en faktor IX-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Profylax

BeneFIX kan ges som långtidsprofylax mot blödningar hos patienter med hemofili B. I en klinisk studie på rutinmässig sekundär profylax var den genomsnittliga dosen till tidigare behandlade patienter 40 IE/kg (intervall 13 till 78 IE/kg) vid intervaller på 3-4 dagar.

I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan det vara nödvändigt med kortare doseringsintervall eller högre doser.

Pediatrik population

Det finns begränsad dokumentation av BeneFIX vid behovsbehandling samt behandling vid kirurgi hos pediatrika patienter under 6 års ålder.

Den genomsnittliga dosen (\pm standardavvikelse) för profylax var 63,7 (\pm 19,1) IE/kg vid intervaller på 3-7 dagar. Hos yngre patienter kan kortare doseringsintervall eller högre dosering vara nödvändigt. Förbrukningen av faktor IX vid rutinmässig profylax hos 22 evaluerbara patienter var 4607 (\pm 1849) IE/kg per år och 378 (\pm 152) IE/kg per månad.

Noggrann monitorering av faktor IX-aktiviteten bör genomföras på kliniska grunder, liksom beräkning av farmakokinetiska parametrar som in vivo-recovery och halveringstid, för att justera dosen vid behov.

Äldre population

Kliniska studier av BeneFIX har inte omfattat tillräckligt många patienter ≥ 65 år för att det skall kunna fastställas om de svarar på ett annat sätt än yngre patienter. Som för alla patienter, som behandlas med BeneFIX, skall dosen för en äldre patient anpassas individuellt.

Administreringsätt

BeneFIX administreras genom intravenös infusion efter beredning av det frystorkade pulvret till injektionsvätska, lösning i steril 0,234% natriumkloridlösning (se avsnitt 6.6).

BeneFIX bör administreras med en låg hastighet. I de flesta fall har en injektionshastighet av upp till 4 ml per minut använts. Administreringshastigheten bör anpassas till en nivå behaglig för patienten.

Om en misstänkt överkänslighetsreaktion uppkommer som tros bero på administrering av BeneFIX, skall injektionshastigheten minskas eller injektionen avbrytas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Agglutinerings av röda blodkroppar i slangen/sprutan

Det har förekommit rapporter om agglutinerings av röda blodkroppar i slangen/sprutan under administreringen av BeneFIX. Inga biverkningar har rapporterats till följd av denna observation. För att minska risken för agglutinerings är det viktigt att begränsa mängden blod som kommer in i slangen. Blod bör inte komma in i sprutan. Om agglutinerings av röda blodkroppar i slangen/sprutan observeras, kassera allt berört material (slang, spruta och BeneFIX-lösning) och fortsätt administreringen med en ny förpackning.

Kontinuerlig infusion

Administrering genom kontinuerlig infusion har inte godkänts och rekommenderas ej (se också avsnitt 4.4 och 6.6).

Anvisning om beredning av läkemedlet före användning finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd allergisk reaktion mot hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Patienterna kan fästa en av de avtagbara etiketterna som sitter på flaskan för att dokumentera tillverkningsnumret i sin dagbok eller för att rapportera biverkningar.

Överkänslighet

Allergiska reaktioner såsom överkänslighetsreaktioner är möjliga med BeneFIX. Produkten innehåller spår av hamsterprotein. Potentiellt livshotande anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har inträffat med faktor IX-preparat, även BeneFIX. Om symtom på överkänslighet inträffar skall patienterna rådås att avbryta användningen av läkemedlet omgående och kontakta läkare. Patienterna bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner såsom svårighet att andas, andfåddhet, svullnad, nässelutslag, generaliserad urtikaria, klåda, tryck i bröstet, bronkospasm, laryngospasm, väsande andning, hypotension, dimsyn och anafylaxi.

I en del fall har dessa reaktioner utvecklats till allvarlig anafylaxi. I händelse av chock skall gällande behandlingsanvisningar för behandling av chock följas. I händelse av allvarliga allergiska reaktioner bör alternativa hemostatiska åtgärder övervägas.

Inhibitorer

Det är mindre vanligt att tidigare behandlade patienter som får faktor IX-produkter utvecklar inhibitorer. Då en tidigare behandlad patient utvecklade en kliniskt relevant "low responding" inhibitor under behandling med BeneFIX i kliniska studier och erfarenheten av antigenicitet med rekombinant faktor IX ännu är begränsad, bör patienter som behandlas med BeneFIX noggrant monitoreras med avseende på utveckling av faktor IX-inhibitorer. Dessa bör göras genom titrerering i Bethesda-enheter med användning av lämpligt biologisk test.

I litteraturen har det rapporterats att ett samband föreligger mellan förekomst av faktor IX-inhibitorer och allergiska reaktioner. Patienter som får allergiska reaktioner bör därför utredas med avseende på förekomst av inhibitorer. Det bör noteras att patienter som har faktor IX-inhibitorer kan löpa högre risk för anafylaxi vid ytterligare behandlingstillfällen med faktor IX. Preliminära data tyder på att det kan finnas ett samband mellan förekomsten av större deletionsmutationer i en patients faktor IX-gen och en ökad risk för bildning av inhibitorer och akuta överkänslighetsreaktioner. Patienter med kända större deletionsmutationer i faktor IX-genen skall observeras noga med avseende på tecken och symptom på akuta överkänslighetsreaktioner, i synnerhet i det inledande skedet då de för första gången exponeras för produkten.

På grund av risken för allergiska reaktioner mot faktor IX-koncentrat bör, enligt behandlande läkares bedömning, de första injektionerna av faktor IX ske under medicinsk övervakning, så att lämplig medicinsk behandling för allergiska reaktioner finns tillgänglig.

Trombos

Även om BeneFIX endast innehåller faktor IX bör risken för trombos och disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) beaktas, då användning av faktor IX komplex koncentrat historiskt har satts i samband med tromboemboliska komplikationer. Användning av faktor IX produkter kan utgöra en potentiell fara för patienter med tecken på fibrinolys och hos patienter med disseminerad intravaskulär koagulation (DIC). På grund av den potentiella risken för trombos, bör försiktighet iaktas vid administrering av denna produkt till patienter med leversjukdom, efter operation, till nyfödda spädbarn eller till patienter med risk för trombos eller DIC. I dessa situationer bör fördelen med BeneFIX-behandling vägas mot risken för dessa komplikationer.

Säkerhet och effekt av administrering av BeneFIX genom kontinuerlig infusion har inte utvärderats (se också avsnitt 4.2 och 4.8). Efter godkännandet för försäljning har rapporter om trombos, inklusive livshotande vena cava superior-syndrom hos svårt sjuka nyfödda som fått BeneFIX genom kontinuerlig infusion via en central venkateter (CVK) förekommit (se också avsnitt 4.8).

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsterapi med FIX höja den kardiovaskulära risken.

Nefrotiskt syndrom

Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök att inducera immuntolerans hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer och anamnes med allergiska reaktioner. Säkerhet och effekt av BeneFIX vid immuntoleransinduktion har inte fastställts.

Speciella patientgrupper

Tillräckliga data saknas från kliniska studier av tidigare obehandlade patienter med BeneFIX.

Natriuminnehåll

Efter beredning innehåller BeneFIX 0,2 mmol (4,6 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Beroende på patientens kroppsvikt och dosering av BeneFIX kan patienten få flera injektionsflaskor. Detta bör beaktas om patienten har ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan humana koagulationsfaktor IX-produkter (rDNA) och andra läkemedel har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Inga reproduktionstoxikologiska studier på djur har gjorts med faktor IX. Då hemofili B är mycket sällsynt förekommande hos kvinnor saknas erfarenhet av användning av faktor IX under graviditet och amning. Därför bör faktor IX endast ges till gravida och ammande kvinnor om det är klart indicerat.

Effekten av BeneFIX på fertiliteten har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

BeneFIX har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighetsreaktioner eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossbrytningar, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotension, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryckkänsla över bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning) har observerats och kan i vissa fall utvecklas till svår anafylaxi (inklusive chock). I vissa fall har dessa reaktioner utvecklats till svår anafylaxi och de har inträffat tidsmässigt nära utveckling av faktor IX-inhibitorer (se även avsnitt 4.4). Nefrotiskt syndrom har rapporterats efter försök att inducera immuntolerans hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer och anamnes med allergiska reaktioner.

I mycket sällsynta fall har utveckling av antikroppar mot hamsterprotein med relaterade överkänslighetsreaktioner observerats.

Patienter med hemofili B kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor IX. Om sådana inhibitorer utvecklas kommer det att visa sig i form av ett otillräckligt kliniskt svar. I sådana fall rekommenderas att ett specialiserat hemofilicenter kontaktas.

Det finns en potentiell risk för tromboemboliska episoder efter administrering av faktor IX-produkter, se avsnitt 4.4.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan följer MedDRA-klassificeringen av systemorgan (SOC och föredragen termnivå). Frekvenserna har utvärderats i enlighet med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). I tabellen listas biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar av tidigare behandlade patienter samt identifierats vid användning efter godkännande för försäljning. Frekvenserna baseras på behandling av biverkningar som uppstått oavsett orsak i poolade kliniska prövningar med 224 studiedeltagare.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av systemorgan	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Cellulit på infusionsstället ^a	
Blodet och lymfsystemet			Faktor IX-inhibition ^b	
Immunsystemet		Överkänslighet ^c		Anafylaktisk reaktion*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^d	Yrsel, dysgeusi	Somnolens, tremor	
Ögon			Synnedstättning ^e	
Hjärtat			Takykardi ^f	
Blodkärl		Flebit, blodvallningar ^g	Hypotension ^h	Vena cava superior-syndrom ^{i,*} , djup ventrombos*, trombos*, tromboflebit*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta ^j			
Magtarmkanalen		Kräkningar, illamående		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag ^k , urtikaria		
Njurar och urinvägar			Njurinfarkt ^l	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Obehagskänsla över bröstet ^o , reaktion vid infusionsstället ⁿ , smärta vid infusionsstället ^m		Otillräckligt svar på behandlingen*
Undersökningar				Otillräcklig recovery av faktor IX ^{p,*}

* biverkning identifierad efter godkännande för försäljning

^a inklusive cellulit

^b övergående inhibitorbildning med låg titer

^c inklusive överkänslighet mot läkemedel, angioödem, bronkospasm, väsande andning, dyspné och laryngospasm

^d inklusive migrän, sinushuvudvärk

^e inklusive scintillerande skotom och dimsyn

^f inklusive förhöjd hjärtfrekvens, sinustakykardi

^g inklusive värmevallningar, värmekänsla, varm hud

^h inklusive minskat blodtryck

ⁱ vena cava superior-syndrom hos kritiskt sjuka nyfödda, när de får kontinuerlig infusion av BeneFIX via en central venkateter

^j inklusive slemhosta

^k inklusive makulära utslag, papulösa utslag, makulopapulösa utslag

^l utvecklades hos en hepatit C-antikroppspositiv patient tolv dagar efter en dos med BeneFIX för behandling av en blödningsepisod

^m inklusive smärta vid injektionsstället, obehag vid injektionsstället

ⁿ inklusive pruritus vid infusionsstället, erytem vid infusionsstället

^o inklusive smärta i bröstet, tryck i bröstet

^p Detta är en ordagrann term. Ingen föredragen term från MedDRA 17.1 kunde hittas.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner

Om en misstänkt överkänslighetsreaktion uppkommer som tros bero på administrering av BeneFIX, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Inhibitorutveckling

En kliniskt relevant "low responding" inhibitor upptäcktes hos 1 av 65 patienter behandlade med BeneFIX (inklusive 9 patienter som endast deltog i den kirurgiska studien), som tidigare hade erhållit plasmaframställda produkter. Denna patient fortsatte behandlingen med BeneFIX utan förhöjning av inhibitorhalten eller anafylaxi (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Allergiska reaktioner kan upplevas mer frekvent hos barn än vuxna.

Det finns inte tillräckligt med data för att ge information om inhibitorförekomsten hos tidigare obehandlade patienter (se också avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga symtom på överdosering har rapporterats med rekombinanta koagulationsfaktor IX-produkter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihemofili koagulationsfaktor IX, ATC-kod: B02BD04

Verkningsmekanism

BeneFIX innehåller rekombinant koagulationsfaktor IX, (nonacog alfa). Rekombinant koagulationsfaktor IX är ett enkelkedjigt glykoprotein med en molekylvikt på ca 55.000 Daltons. Faktor IX tillhör serinproteasfamiljen av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer. BeneFIX är ett rekombinant framställt protein, som har strukturella och funktionella karaktäristika jämförbara med endogen faktor IX. Faktor IX aktiveras av faktor VII/vävnadsfaktorkomplex i "extrinsic pathway" så väl som av faktor XIa i "intrinsic coagulation pathway". Aktiverad faktor IX i kombination med aktiverad faktor VIII aktiverar faktor X. Detta resulterar slutligen i omvandling av protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel bildas. Faktor IX-aktiviteten saknas eller är i hög grad reducerad hos patienter med hemofili B och substitutionsterapi kan vara behövlig.

Farmakodynamisk effekt

Hemofili B är en könsbunden ärftlig koagulationssjukdom som beror på sänkta nivåer av faktor IX och resulterar i blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller till följd av oavsiktligt eller kirurgiskt trauma. Genom substitutionsterapi kan plasmanivåerna av faktor IX höjas och därigenom ge en tillfällig korrigerande av faktorbristen och blödningstendenserna.

Pediatrik population

Effektanalys i studie 3090A1-301-WW baserades på 22 evaluerbara pediatrika patienter på profylaxregim inkluderande 4 patienter på vid behovsbehandling som tvärt ändrades till profylaxbehandling. Två patienter genomgick kirurgiska procedurer (omskärelse samt insättande av port-a-cath). Säkerhetsanalysen av 25 evaluerbara patienter reflekterade den säkerhetsprofil som förväntades. Den enda allvarliga biverkningen relaterad till BeneFIX som dokumenterades rapporterades av den enda inkluderade tidigare obehandlade patienten, denna patient upplevde överkänslighet och inhibitorutveckling.

I två öppna studier noterades att BeneFIX kan administreras säkert vid dosen 100 IE/kg en gång i veckan. Emellertid kan halveringstiden för produkten (se avsnitt 5.2) och de begränsade farmakokinetiska studiedata från användning en gång i veckan, inte tillåta att denna behandling blir allmänt rekommenderad för långtidsprofylax hos patienter med svår hemofili B.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en randomiserad, crossover farmakokinetisk studie visade sig BeneFIX beredd med 0,234 % natriumklorid, vara farmakokinetiskt ekvivalent med tidigare marknadsförd BeneFIX (beredd med sterilt vatten) för 24 tidigare behandlade patienter (≥ 12 år) vid dosen 75 IE/kg. Dessutom följdes farmakokinetiska parametrar upp för 23 av dessa patienter efter upprepad administrering av BeneFIX under sex månader och parametrarna befanns vara oförändrade jämfört med de som erhöles vid den första utvärderingen. En sammanfattning av farmakokinetiska data presenteras i tabell 1.

Tabell 1. Beräkning av farmakokinetiska parametrar för BeneFIX (75 IE/kg) vid baslinjen och månad 6 för tidigare behandlade patienter med hemofili B		
Parameter	Baslinje n = 24 Medelvärde \pm SD	Månad 6 n = 23 Medelvärde \pm SD
C_{max} (IE/dl)	54,5 \pm 15,0	57,3 \pm 13,2
AUC_{∞} (IE \cdot tim/dl)	940 \pm 237	923 \pm 205
$t_{1/2}$ (tim)	22,4 \pm 5,3	23,8 \pm 6,5
CL (ml/tim/kg)	8,47 \pm 2,12	8,54 \pm 2,04
Recovery (IE/dl per IE/kg)	0,73 \pm 0,20	0,76 \pm 0,18
Förkortningar: AUC_{∞} = arean under plasmakoncentration-tidkurvan från tiden noll till oändligheten; C_{max} = maximal koncentration; $t_{1/2}$ = halveringstiden för plasmaeliminerings; CL = clearance; SD = standardavvikelse.		

En populationsfarmakokinetisk modell utvecklades genom att använda data insamlad från 73 patienter i åldern 7 månader till 60 år. Parametrarna som ses i tabell 2 estimerades genom att använda den finala tvåkompartimentmodellen. Spädbarn och barn hade en högre clearance, större distributionsvolym, kortare halveringstid och lägre recovery än ungdomar och vuxna. Den terminala fasen har inte täckts entydigt på grund av avsaknad av data efter 24 timmar hos pediatrika patienter < 6 års ålder.

Tabell 2. Genomsnittliga farmakokinetiska parametrar ± SD baserade på Bayesian populationsberäkningar från farmakokinetiska populationsanalyser					
Åldersgrupp (år)	Spädbarn <2	Barn 2 till < 6	Barn 6 till < 12	Ungdomar 12 till < 18	Vuxna 18 till 60
Antal patienter	7	16	1	19	30
Clearance (ml/tim./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
Elimination halveringstid (tim.)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Recovery (IE/dl per IE/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Undersökningar med avseende på carcinogenicitet, fertilitet och fosterutveckling har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

sackaros
glycin
L-histidin
polysorbat 80

Vätska

natriumkloridlösning

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Endast det bipackade injektionssetet bör användas. Effekten av behandlingen kan annars utebli som en följd av att koagulationsfaktor IX adsorberas till innerväggarna på annan injektionsutrustning.

6.3 Hållbarhet

2 år

Den färdigberedda lösningen innehåller inte konserveringsmedel och bör användas omedelbart, dock inte senare än 3 timmar efter beredning. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för färdigberedd lösning i 3 timmar vid rumstemperatur upp till 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

BeneFIX 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 3000 IE pulver i en 10 ml injektionsflaska (typ I glas) med propp (klorbutyl) och en förslutning av flipp-off-typ (aluminium) och 5 ml klar, färglös spädningsvätska i en förfylld spruta (typ I glas) med kolv (brombutyl), en plasthätta (brombutyl) och en steril flaskadapter för beredning, sterilt infusionsset, två kompresser med alkohol, ett plåster och en kompress.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

BeneFIX administreras genom intravenös infusion efter beredning av det frystorkade pulvret till injektionsvätska, lösning med den medföljande spädningsvätskan (0,234% natriumkloridlösning) i den förfyllda sprutan (se även avsnitt 3 i bipacksedeln för instruktioner om beredning).

Färdigberedd BeneFIX-lösning innehåller polysorbat-80 som är känt för att öka hastigheten med vilken di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) extraheras ur polyvinylklorid (PVC). Detta bör tas i beaktande vid beredning och administrering av BeneFIX. Det är viktigt att rekommendationer i avsnitt 4.2 noggrant efterföljs.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Eftersom administrering av BeneFIX genom kontinuerlig infusion inte har utvärderats, ska BeneFIX inte blandas med infusionslösningar eller ges som dropp.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 augusti 1997
Datum för den senaste förnyelsen: 20 juli 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.9.2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.