

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BeneFIX 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
BeneFIX 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

BeneFIX 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 250 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 50 IU nonacogum alfa.

BeneFIX 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 500 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 100 IU nonacogum alfa.

BeneFIX 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1000 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 200 IU nonacogum alfa.

BeneFIX 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1500 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 300 IU nonacogum alfa.

BeneFIX 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 2000 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 400 IU nonacogum alfa.

BeneFIX 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 3000 IU látky nonacogum alfa (rekombinantní koagulační faktor IX). Po rekonstituci v 5 ml přibaleného (0,234%) injekčního roztoku chloridu sodného obsahuje jeden ml roztoku přibližně 600 IU nonacogum alfa.

Účinnost (IU) je určena pomocí jednostupňového testu srážení krve podle Evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku BeneFIX je minimálně 200 IU/mg proteinu.

Přípravek BeneFIX obsahuje rekombinantní koagulační faktor IX (INN název nonacogum alfa). Nonakog alfa je přečištěný protein, který se skládá ze 415 aminokyselin v jednom řetězci. Má primární aminokyselinovou sekvenci srovnatelnou s Ala¹⁴⁸ alelickou formou faktoru IX získaného z plazmy, zatímco některé posttranslační modifikace rekombinantní molekuly se od přírodního faktoru liší. Rekombinantní koagulační faktor IX je glykoprotein vylučovaný geneticky upravenými savčími buňkami odvozenými z linie ovariálních buněk křečička čínského (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Bílý / téměř bílý prášek a čiré, bezbarvé rozpouštědlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií typu B (vrozená deficience faktoru IX).

Přípravek BeneFIX lze podávat všem věkovým skupinám.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí probíhat pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Monitorování léčby

Během léčby se doporučuje provádět vhodné stanovení hladin faktoru IX a podle výsledků upravovat podávané dávky a četnost opakovaných infuzí. Odpovědi jednotlivých pacientů na faktor IX se mohou lišit, a to jak různými poločasů, tak hodnotami recovery. U dávky vycházející z tělesné hmotnosti může být nutná úprava v případě pacientů s nízkou váhou nebo nadváhou. Zejména v případě velkých chirurgických zákroků je nezbytné přesné monitorování průběhu substituční terapie pomocí koagulační analýzy (test aktivity faktoru IX v plazmě).

Pokud se ke stanovení aktivity faktoru IX ve vzorcích krve pacientů používá in vitro jednodušový test srážení krve založený na tromboplastinovém čase (aPTT), mohou být výsledky aktivity faktoru IX v plazmě významně ovlivněny jak typem reakčního činidla aPTT, tak referenčním standardem použitým při analýze. Tato skutečnost je důležitá zejména v případě, kdy se mění laboratoř a/nebo reakční činidla používaná při analýze.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti deficience faktoru IX, na lokalizaci a rozsahu krvácení, a také na klinickém stavu pacienta.

Počet podávaných jednotek faktoru IX je vyjadřován v mezinárodních jednotkách (IU), odvozených ze současného standardu WHO pro přípravky s faktorem IX. Aktivita faktoru IX v plazmě je vyjadřována jako procento (vzhledem k normální lidské plazmě) nebo v mezinárodních jednotkách (vzhledem k mezinárodnímu standardu pro faktor IX v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity faktoru IX je ekvivalentní množství faktoru IX v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba v případě potřeby (on demand)

Výpočet potřebné dávky přípravku BeneFIX lze stanovit na základě předpokladu, že jedna jednotka aktivity faktoru IX na kg tělesné hmotnosti zvýší hladinu faktoru IX v krevním oběhu v průměru o 0,8 IU/dl (v rozmezí 0,4 až 1,4 IU/dl) u pacientů ≥ 12 let (další informace naleznete v bodě 5.2).

Potřebná dávka se určuje pomocí následujícího vzorce:

Potřebné množství IU	=	tělesná hmotnost (v kg)	X	požadovaný nárůst hladiny faktoru IX (%)	X	převrácená hodnota zjištěné recovery
----------------------	---	-------------------------	---	--	---	--------------------------------------

faktoru IX	nebo (IU/dl)
------------	--------------

Příklad: Pro zotavení (recovery) 0,8 IU/dl platí vzorec:

Potřebné množství IU faktoru IX	=	tělesná hmotnost (v kg)	X	požadovaný nárůst hladiny faktoru IX (%) nebo (IU/dl)	X	1,3 IU/kg
---------------------------------	---	-------------------------	---	---	---	-----------

Množství a četnost podávání se stanovuje s ohledem na klinickou účinnost v konkrétním případě.

V případě následujících typů krvácení by aktivita faktoru IX neměla v příslušném období poklesnout pod udané hodnoty aktivity v plazmě (v % normální aktivity nebo v IU/dl). Následující tabulku lze použít jako vodítko ke stanovení dávek při krvácení a operacích:

Stupeň krvácení/typ chirurgického zákroku	Potřebná hladina faktoru IX (%) nebo (IU/dl)	Četnost dávek (hod.)/délka terapie (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, svalové krvácení nebo krvácení z úst	20-40	Opakujte každých 24 hodin. Alespoň 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo nedojde ke zhojení.
Intenzivnější hemartros, svalové krvácení nebo hematom	30-60	Opakujte infuzi každých 24 hodin po 3-4 dny nebo déle, dokud bolest a akutní potíže neustoupí.
Život ohrožující krvácení	60-100	Opakujte infuzi každých 8 až 24 hodin, dokud ohrožení nepomine.
Operace		
Menší Včetně extrakce zubu	30-60	Každých 24 hodin, alespoň 1 den, dokud nedojde ke zhojení.
Větší	80-100 (před a po operaci)	Opakujte infuzi každých 8-24 hodin, dokud nedojde k přiměřenému zhojení rány, poté pokračujte v terapii po alespoň dalších 7 dní a udržujte aktivitu faktoru IX mezi 30% až 60% (IU/dl)

Profylaxe

Přípravek BeneFIX lze podávat při dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilií B. V klinické studii zkoumající rutinní sekundární profylaxi činila průměrná dávka u dříve léčených pacientů (DLP) 40 IU/kg (v rozmezí 13 až 78 IU/kg) při intervalech dávek 3 až 4 dny.

V některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutné použít kratší intervaly dávek nebo vyšší dávky.

Pediatrická populace

K dispozici je omezená dokumentace léčby v případě podle potřeby (on-demand) a operací u dětí mladších 6 let věku léčených přípravkem BeneFIX.

Střední dávka (\pm standardní odchylka) pro profylaxi byla 63,7 (\pm 19,1) IU/kg v intervalech 3 až 7 dní. U mladších pacientů může být nutné použít kratší intervaly dávek nebo vyšší dávky. Spotřeba FIX pro

rutinní profylaxi u 22 vyhodnocovaných pacientů byla 4607 (\pm 1849) IU/kg za rok a 378 (\pm 152) IU/kg za měsíc.

V souladu s klinickou indikací je třeba zajistit pečlivé sledování aktivity faktoru IX v plazmě a výpočet farmakokinetických parametrů jako recovery a poločas, aby bylo možné přiměřeně dávky upravovat.

Starší osoby

Do klinických studií přípravku BeneFIX nebyl zařazen dostatečný počet pacientů ve věku 65 a více let, aby bylo možno stanovit, zda reagují odlišně než mladší subjekty. Stejně jako u všech pacientů, jimž je podáván přípravek BeneFIX, je třeba stanovit dávku pro staršího pacienta individuálně.

Způsob podání

Přípravek BeneFIX je podáván intravenózní infuzí po rekonstituci lyofilizovaného prášku pro injekční roztok ve sterilním 0,234% roztoku chloridu sodného (viz bod 6.6).

Přípravek BeneFIX je třeba podávat pomalou infuzí. Ve většině případů byla používána rychlost podání infuze až 4 ml za minutu. Rychlost podání by měla být stanovena tak, aby se pacient cítil pohodlně.

V případě podezření na hypersenzitivní reakci, u níž se má za to, že souvisí s podáváním přípravku BeneFIX, se má snížit počet infuzí nebo se má infuze zastavit (viz body 4.4 a 4.8).

Aglutinace červených krvinek v kanyle/stříkačce

Některé zdroje uvádějí, že při podávání přípravku BeneFIX docházelo v kanyle/stříkačce k aglutinaci červených krvinek. Ve spojitosti s tímto jevem nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody.

K minimalizaci možnosti vzniku aglutinace je důležité omezit množství krve, které se vrací do kanyly. Krev se nemá dostat do injekční stříkačky. Pokud dojde k aglutinaci červených krvinek v infuzním setu / stříkačce, je třeba zlikvidovat veškerý materiál (infuzní set, stříkačku a naředený přípravek BeneFIX) a pokračovat v podávání s novým balením.

Kontinuální infuze

Podávání přípravku BeneFIX kontinuální infuzí nebylo schváleno a nedoporučuje se (viz také body 4.4 a 6.6).

Návod na rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známa alergická reakce na křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Jsou možné hypersenzitivní reakce alergického typu ve spojení s přípravkem BeneFIX. Přípravek obsahuje stopy křeččích proteinů. Při používání přípravků s faktorem IX včetně přípravku BeneFIX došlo v minulosti k anafylaktickým/anafylaktoidním reakcím potenciálně ohrožujícím život pacienta. Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, je třeba pacientům doporučit, aby okamžitě ukončili používání léčivého přípravku a vyhledali svého lékaře. Pacienta je nutné informovat, jak vypadají časné známky hypersenzitivní reakce včetně obtíží s dechem, dušností, otoku, kopřivky, generalizované kopřivky, svědění, tísnivého pocitu na prsou, bronchospasmu, laryngospasmu, sípotu, hypotenze, rozmazaného vidění a anafylaxe.

V některých případech tyto reakce vyústily až v závažnou anafylaxi. V případě šoku je třeba postupovat podle současných lékařských zásad terapie šoku. V případě závažných alergických reakcí je třeba zvážit alternativní opatření k podpoře hemostázy.

Inhibitory

Inhibitory jsou méně častou příhodou u dříve léčených pacientů (DLP) dostávajících přípravky s faktorem IX. Vzhledem k tomu, že se u jednoho DLP léčeného přípravkem BeneFIX během klinických studií vyvinul klinicky relevantní slabě reagující inhibitor, a že zkušenosti s antigenicitou rekombinantního faktoru IX jsou dosud omezené, je třeba u pacientů léčených přípravkem BeneFIX pečlivě sledovat rozvoj inhibitorů faktoru IX, které by měly být titrovány v Bethesda jednotkách pomocí vhodného biologického testu.

Některé odkazy v literatuře prokazují korelaci mezi výskytem inhibitoru faktoru IX a alergickou reakcí. Proto by pacienti trpící alergickými reakcemi měli být vyšetřeni na přítomnost inhibitoru. Je třeba upozornit, že pacientům s inhibitory faktoru IX může hrozit zvýšené riziko vzniku anafylaxe při následném vystavení faktoru IX. Předběžné informace nasvědčují tomu, že může existovat vztah mezi přítomností významných delečních mutací v genu pro faktor IX a zvýšeným rizikem tvorby inhibitoru a akutních reakcí přecitlivělosti. Pacienty, o kterých je známo, že mají významné deleční mutace v genu pro faktor IX, je nutné pozorně sledovat na výskyt příznaků a symptomů akutních reakcí přecitlivělosti, obzvláště během časných fází iniciální expozice přípravku.

Vzhledem k riziku alergických reakcí u koncentrátů faktoru IX je nutné úvodní podávání faktoru IX, dle uvážení ošetřujícího lékaře, provádět pod lékařským dohledem tam, kde je možné poskytnout adekvátní léčbu alergických reakcí.

Trombóza

Přestože přípravek BeneFIX obsahuje pouze faktor IX, je třeba pamatovat na možné riziko trombózy a diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Vzhledem k tomu, že bylo použití koncentrátů komplexu faktoru IX v minulosti spojováno s rozvojem tromboembolických komplikací, použití přípravků s faktorem IX může být potenciálně nebezpečné u pacientů se známkami fibrinolýzy a u pacientů s diseminovanou intravaskulární koagulací (DIC). Vzhledem k potenciálnímu riziku trombotických komplikací je třeba při podávání tohoto přípravku pacientům s onemocněním jater, po operaci, novorozným dětem, pacientům s rizikem trombotických jevů nebo DIC zahájit klinické sledování časných známek trombotické a konzumpční koagulopatie provedením příslušných biologických testů. V každé z těchto situací je třeba zvážit výhody léčby přípravkem BeneFIX proti riziku uvedených komplikací.

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku BeneFIX kontinuální infuzí nebyly hodnoceny (viz také body 4.2 a 4.8). Po podávání přípravku BeneFIX kontinuální infuzí centrálním venózním katetrem (viz také bod 4.8) byly v post-marketingovém období hlášeny trombotické příhody, včetně život ohrožujícího syndromu vena cava superior (SVC) u kriticky nemocných novorozenců.

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční terapie pomocí FIX zvýšit kardiovaskulární riziko.

Nefrotický syndrom

Nefrotický syndrom byl hlášen při pokusech o navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií B s inhibitory faktoru IX a anamnézou alergické reakce. Bezpečnost a účinnost přípravku BeneFIX při indukci imunitní tolerance nebyla dosud stanovena.

Zvláštní populace

Klinické studie zatím neposkytly dostatečné údaje o léčbě přípravkem BeneFIX u dosud neléčených pacientů (DNP).

Záznam o podání

Důrazně se doporučuje zaznamenat název a číslo šarže při každém podání přípravku BeneFIX pacientovi, aby se zachovala informace propojující pacienta a šarži léčivého přípravku. Pacienti mohou nalepit jeden z odleповacích štítků na injekční lahvičce do svého deníku ke zdokumentování čísla šarže nebo ke hlášení jakýchkoli nežádoucích účinků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravků obsahujících lidský koagulační faktor IX (rDNA) s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Studie reprodukce na zvířatech s faktorem IX nebyly realizovány. Vzhledem ke vzácnosti výskytu hemofilie B u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru IX během těhotenství a kojení. Faktor IX se má proto během těhotenství a kojení použít pouze v případě, je-li jasně indikován.

Účinek přípravku BeneFIX na fertilitu nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek BeneFIX nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Byly pozorovány hypersenzitivní nebo alergické reakce (jež mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodavý pocit v místě infuze, zimnici, prchavé zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, tísnivý pocit na prsou, mravenčení, zvracení, sípot), které se mohou v některých případech rozvinout až do závažné anafylaxe (včetně šoku). V některých případech se tyto reakce rozvinuly až do závažné anafylaxe a vyskytly se v těsné časové souvislosti se vznikem inhibitorů faktoru IX (viz také bod 4.4). Nefrotický syndrom byl hlášen při pokusech o navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií B s inhibitory faktoru IX a anamnézou alergické reakce.

Velmi vzácně byl pozorován vznik protilátek proti křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

U pacientů s hemofilií B může dojít k tvorbě neutralizujících protilátek (inhibitorů) proti faktoru IX. Pokud se takové inhibitory vyskytnou, projeví se tento stav nedostatečnou klinickou odpovědí na léčbu. V takových případech se doporučuje kontaktovat specializované centrum pro hemofiliky.

Existuje potenciální riziko tromboembolických příhod po podání přípravků obsahujících faktor IX, viz bod 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka byla sestavena podle klasifikace orgánových systémů MedDRA (třída orgánového systému a preferovaný termín). Četnosti byly vyhodnoceny podle následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené během klinických studií dříve léčených pacientů a zjištěné během používání po uvedení přípravku na trh. Četnosti vycházejí ze všech nežádoucích příhod vzniklých během léčby s prokázanou kauzalitou ve sloučených klinických studiích s 224 subjekty.

V jednotlivých skupinách četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			Celulitida v místě infuze ^a	
Poruchy krve a lymfatického systému			Inhibice faktoru IX ^b	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita ^c		Anafylaktická reakce*
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^d	Závraťe, dysgeuzie	Somnolence, tremor	
Poruchy oka			Postižení zraku ^e	
Srdeční poruchy			Tachykardie ^f	
Cévní poruchy		Flebitida, prehavé zrudnutí ^g	Hypotenze ^h	Syndrom horní duté žíly ⁱ *, hluboká žilní trombóza*, trombóza*, tromboflebitida*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel ^l			
Gastrointestinální poruchy		Zvracení, nauzea		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka ^k , kopřivka		
Poruchy ledvin a močových cest			Renální infarkt ^l	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Hrudní dyskomfort ^o , reakce v místě infuze ⁿ , bolest v místě infuze ^m		Nedostatečná odpověď na léčbu*
Vyšetření				Nedostatečná hodnota recovery faktoru IX ^{p, *}

* Nežádoucí účinek léčivého přípravku zjištěný po jeho uvedení na trh

^a včetně celulitidy

^b tvorba nízkého titru přechodného inhibitoru

^c včetně hypersenzitivity na lék, angioedému, bronchospasmu, sípotu, dyspnoe a laryngospasmu

^d včetně migrény, sinusální bolesti hlavy

^e včetně scintilačního skotomu a rozmazaného vidění

^f včetně zvýšené srdeční frekvence a sinusové tachykardie

^g včetně návalu horka, pocitu horka a teplé kůže

^h včetně sníženého krevního tlaku

ⁱ syndrom horní duté žíly (SHDŽ) u kriticky nemocných novorozenců, kteří dostávali kontinuální infuzi přípravku BeneFIX centrálním žilním katetrem

^j včetně produktivního kašle

^k včetně makulózní vyrážky, papulózní vyrážky a makulopapulózní vyrážky

^l rozvinul se u pacienta pozitivního na přítomnost protilátek proti hepatitidě C 12 dnů po podání dávky přípravku BeneFIX na ošetření krvácivé příhody

^m včetně bolesti v místě injekce, nepříjemných pocitů v místě infuze

ⁿ včetně pruritu v místě infuze, erytému v místě infuze

^o včetně bolesti na hrudi a tísnivého pocitu na prsou

^p Toto je doslovný výraz. Není k dispozici preferovaný termín dle MedDRA 17.1.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Přecitlivělost/alergické reakce

V případě podezření na hypersenzitivní reakci, u níž se má za to, že souvisí s podáváním přípravku BeneFIX viz body 4.2 a 4.4.

Tvorba inhibitoru

Klinicky relevantní, slabě reagující inhibitor, byl zjištěn u jednoho z 65 pacientů (včetně 9 pacientů účastnících se pouze chirurgické studie) dostávajících přípravek BeneFIX, kteří dříve dostávali přípravky odvozené z plazmy. Tento pacient byl schopen pokračovat v léčbě přípravkem BeneFIX, přičemž se v anamnéze neobjevil nárůst hladin inhibitoru nebo anafylaxe (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

U dětí mohou být alergické reakce častější než u dospělých.

K dispozici nejsou dostatečné údaje k poskytnutí informací o výskytu inhibitorů u DNP (viz též bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování při podávání přípravků obsahujících rekombinantní koagulační faktor IX.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, koagulační faktor IX; ATC kód: B02BD04

Mechanismus účinku

Přípravek BeneFIX obsahuje rekombinantní koagulační faktor IX (nonacog alfa). Rekombinantní koagulační faktor IX je glykoprotein s jedním řetězcem o přibližné molekulové hmotnosti 55 kDa, který je členem rodiny vitamin K-dependentních koagulačních faktorů typu serinových proteáz. Rekombinantní koagulační faktor IX je léčivý bílkovinný přípravek připravený pomocí rekombinantní DNA, který má strukturální a funkční charakteristiky srovnatelné s endogenním faktorem IX. Faktor IX je aktivován faktorem VII a komplexem tkáňového faktoru vnější cestou, a také faktorem XIa vnitřní cestou koagulace. Aktivovaný faktor IX v kombinaci s aktivovaným faktorem VIII aktivují faktor X. Konečným výsledkem je konverze protrombinu na trombin. Trombin poté konvertuje fibrinogen na fibrin a vzniká krevní sraženina. Aktivita faktoru IX u pacientů trpících hemofilii B chybí nebo je značně snižena a může být nutná substituční terapie.

Farmakodynamické účinky

Hemofilie B je dědičná, na pohlaví vázaná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženou hladinou faktoru IX, jejímž výsledkem je profuzní krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, a to buď spontánně nebo v důsledku náhodného nebo chirurgického poranění. Substituční léčba zvyšuje hladinu faktoru IX v plazmě, a dočasně tak napravuje nedostatek faktoru a sklon ke krvácení.

Pediatriká populace

Analýza účinnosti ve studii 3090A1-301-WW byla založena na 22 vyhodnocovaných pediatrických pacientech v profylaktickém režimu včetně 4 pacientů s léčbou podle potřeby (on-demand), kteří zakrátko přešli na profylaxi. Dva pacienti podstoupili chirurgické procedury (cirkumcize a zavedení port-a-cathu). Analýza bezpečnosti 25 vyhodnocovaných pacientů prokázala očekávaný bezpečnostní profil. Jediný zdokumentovaný závažný nežádoucí účinek související s přípravkem BeneFIX byl hlášen u jediného DNP, u něhož došlo k precitlivělosti a rozvoji inhibitorů.

Ve dvou otevřených studiích bylo zjištěno, že přípravek BeneFIX lze bezpečně podávat v dávce 100 IU/kg jednou týdně. Avšak poločas přípravku (viz bod 5.2) a omezené farmakokinetické údaje pro režim s podáváním jednou týdně neumožňují doporučit tento režim všeobecně k dlouhodobé profylaxi u pacientů se závažnou hemofilií B.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V randomizované zkřížené farmakokinetické studii bylo prokázáno, že přípravek BeneFIX rekonstituovaný v 0,234% roztoku chloridu sodného je farmakokineticky ekvivalentní dříve prodávanému přípravku BeneFIX (rekonstituovanému sterilní vodou) u 24 dříve léčených pacientů (≥ 12 let) při dávce 75 IU/kg. Dále byly farmakokinetické parametry sledovány u 23 z těchto pacientů po opakovaném podávání přípravku BeneFIX po dobu 6 měsíců a v porovnání se stejnými parametry získanými při počátečním vyhodnocení bylo zjištěno, že zůstávají nezměněné. V tabulce 1 je uvedeno shrnutí farmakokinetických údajů.

Tabulka 1. Odhad farmakokinetických parametrů u přípravku BeneFIX (75 IU/kg) při zahájení studie a v 6. měsíci u dříve léčených pacientů s hemofilií B		
Parametr	Při zahájení studie n = 24 Průměr \pm SD	6. měsíc n = 23 Průměr \pm SD
C_{\max} (IU/dl)	54,5 \pm 15,0	57,3 \pm 13,2
AUC_{∞} (IU·h/dl)	940 \pm 237	923 \pm 205
$t_{1/2}$ (h)	22,4 \pm 5,3	23,8 \pm 6,5
CL (ml/h/kg)	8,47 \pm 2,12	8,54 \pm 2,04
Biologická dostupnost (IU/dl na IU/kg)	0,73 \pm 0,20	0,76 \pm 0,18
Zkratky: AUC_{∞} = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase od času nula do nekonečna; C_{\max} = maximální koncentrace; $t_{1/2}$ = poločas eliminace z plazmy; CL = clearance; SD = směrodatná odchylka.		

Farmakokinetický model populace byl vytvořen pomocí dat shromážděných od 73 pacientů ve věku 7 měsíců až 60 let. Tabulka 2 ukazuje parametry odhadnuté pomocí finálního dvoukompartmentového modelu. Batolata a děti měly vyšší clearance, větší distribuční objem, kratší poločas eliminace a nižší zotavení (recovery) než dospívající a dospělí. Konečná fáze nebyla jednoznačně pokryta v důsledku nedostatku dat od vyhodnocovaných dětských pacientů mladších 6 let pro období po 24 hodinách.

Tabulka 2. Střední farmakokinetické parametry \pm směrodatná odchylka založené na jednotlivých Bayesových odhadech z farmakokinetické analýzy populace					
Věková skupina (roky)	Batolata < 2	Děti 2 až < 6	Děti 6 až < 12	Dospívající 12 až < 18	Dospělí 18 až 60
Počet subjektů	7	16	1	19	30

Tabulka 2. Střední farmakokinetické parametry ± směrodatná odchylka založené na jednotlivých Bayesových odhadech z farmakokinetické analýzy populace					
Věková skupina (roky)	Batolata < 2	Děti 2 až < 6	Děti 6 až < 12	Dospívající 12 až < 18	Dospělí 18 až 60
Clearance (ml/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
Vss (ustálený objem, ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Poločas eliminace (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Biologická dostupnost (IU/dl na IU/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje, získané na základě konvenčních studií genotoxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie kancerogenity a účinků na plodnost a narušení vývoje plodu nebyly realizovány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharosa
Glycin
Histidin
Polysorbát 80

Rozpouštědlo

Roztok chloridu sodného

6.2 Inkompatibility

Protože chybí studie kompatibility, nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Používejte pouze dodanou infuzní soupravu. Léčba může selhat v důsledku adsorpce faktoru IX na vnitřní povrch některé části infuzního zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Rekonstituovaný přípravek neobsahuje protimikrobní přísadu a má být použit okamžitě, avšak ne později než do 3 hodin po rekonstituci. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 3 hodin při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU prášek v 10 ml injekční lahvičce (sklo typ 1) se zátkou (chlorobutyl) a odtrhávacím uzávěrem (hliník) a 5 ml čirého, bezbarvého rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo typ 1) s pístovou zátkou (bromobutyl), kryt hrotu (bromobutyl) a sterilní adaptér na injekční lahvičku k rozpouštění, sterilní infuzní souprava, dva alkoholem napuštěné tampony, náplast a gázový polštářek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek BeneFIX se podává intravenózní infuzí po rekonstituci lyofilizovaného prášku pro injekční roztok v dodaném rozpouštědle (0,234% vodný roztok chloridu sodného) v předplněné injekční stříkačce (viz bod 3 pokyny k rekonstituci léčivého přípravku uvedené v Příbalové informaci).

Přípravek BeneFIX po rekonstituci obsahuje polysorbát-80, o němž je známo, že zvyšuje rychlost extrakce di-(2-ethyl hexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridu (PVC). Toto je třeba vzít v úvahu během přípravy a podávání přípravku BeneFIX. Je důležité, aby byla bedlivě dodržována doporučení uvedená v bodu 4.2.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Protože použití přípravku BeneFIX kontinuální infuzí nebylo hodnoceno, přípravek BeneFIX nesmí být mísen s infuzními roztoky ani nesmí být podán v infuzi.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. srpna 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 20. července 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. října 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.