

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BeneFIX 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
BeneFIX 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
BeneFIX 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
BeneFIX 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
BeneFIX 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
BeneFIX 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

BeneFIX 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Jokainen injektiopullo sisältää nimellisesti 250 IU nonakogi alfaa (rekombinantti hyytymistekijä IX). Käyttövalmis liuos sisältää noin 50 IU/ml nonakogi alfaa, kun kuiva-aineeseen on lisätty 5 ml 0,234 % natriumkloridi-injektionestettä.

BeneFIX 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Jokainen injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU nonakogi alfaa (rekombinantti hyytymistekijä IX). Käyttövalmis liuos sisältää noin 100 IU/ml nonakogi alfaa, kun kuiva-aineeseen on lisätty 5 ml 0,234 % natriumkloridi-injektionestettä.

BeneFIX 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Jokainen injektiopullo sisältää nimellisesti 1000 IU nonakogi alfaa (rekombinantti hyytymistekijä IX). Käyttövalmis liuos sisältää noin 200 IU/ml nonakogi alfaa, kun kuiva-aineeseen on lisätty 5 ml 0,234 % natriumkloridi-injektionestettä.

BeneFIX 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Jokainen injektiopullo sisältää nimellisesti 1500 IU nonakogi alfaa (rekombinantti hyytymistekijä IX). Käyttövalmis liuos sisältää noin 300 IU/ml nonakogi alfaa, kun kuiva-aineeseen on lisätty 5 ml 0,234 % natriumkloridi-injektionestettä.

BeneFIX 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Jokainen injektiopullo sisältää nimellisesti 2000 IU nonakogi alfaa (rekombinantti hyytymistekijä IX). Käyttövalmis liuos sisältää noin 400 IU/ml nonakogi alfaa, kun kuiva-aineeseen on lisätty 5 ml 0,234 % natriumkloridi-injektionestettä.

BeneFIX 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Jokainen injektiopullo sisältää nimellisesti 3000 IU nonakogi alfaa (rekombinantti hyytymistekijä IX). Käyttövalmis liuos sisältää noin 600 IU/ml nonakogi alfaa, kun kuiva-aineeseen on lisätty 5 ml 0,234 % natriumkloridi-injektionestettä.

Aktiivisuus (IU) on määritelty käyttämällä Euroopan farmakopean yksivaiheista hyytymismääritystä. BeneFIX-valmisteen spesifinen aktiivisuus on vähintään 200 IU/mg proteiinia.

BeneFIX sisältää rekombinanttia hyytymistekijä IX:ää (INN = nonakogi alfa). Nonakogi alfa on yksiketjuinen, puhdistettu proteiini, jossa on 415 aminohappoa. Sen primääri aminohappojärjestys on verrannollinen plasmaperäisen hyytymistekijä IX:n Ala148-alleelisen muodon kanssa ja jotkut rekombinanttimolekyylin post-translacionaaliset modifikaatiot voivat erota plasmaperäisen molekyylin modifikaatioista. Rekombinantti hyytymistekijä IX on glykoproteiini, jota saadaan erittymään CHO-soluista (Chinese Hamster Ovarian) niitä geneettisesti muuntamalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen/melkein valkoinen injektiokuiva-aine, kirkas ja väritön liuotin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Synnynnäisestä tekijä IX:n puutoksesta kärsivien hemofilia B –potilaiden vuotojen hoitoon ja ennaltaehkäisyyn.

BeneFIX-valmistetta voidaan käyttää kaikissa ikäryhmissä.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito toteutetaan hemofiliaan perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Hoidon seuranta

Hoidon aikana tekijä IX:n tasojen asianmukainen määrittäminen on suositeltavaa, jotta saadaan ohjeistusta käytettävästä annoksesta ja toistuvien infuusioiden antotiheydestä. Potilaskohtaiset vasteet tekijä IX:lle saattavat vaihdella, joten puoliintumisaika ja saanto voivat olla erilaiset. Kehon painoon perustuvaa annosta saatetaan joutua muuttamaan alipainoisille tai ylipainoisille potilaille. Plasman tekijä IX:n aktiivisuusmääritys on välttämätön etenkin suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

Kun potilaiden verinäytteiden tekijä IX:n aktiivisuuden määrittämiseen käytetään *in vitro* tromboplastiiniaikaan (aPTT) perustuvaa yksivaiheista hyytymismääritystä, sekä määrittämisessä käytettävä aPTT-reagenssityyppi että vertailukontrolli voivat vaikuttaa merkittävästi plasman tekijä IX:n aktiivisuustuloksiin. Tämä on huomioitava erityisesti silloin, kun laboratoriotia ja/tai määrittämisessä käytettäviä reagensseja vaihdetaan.

Annostus

Annos ja korvaushoidon kesto riippuvat tekijä IX:n puutteen vakavuudesta, vuotokohdasta ja vuodon laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annettavan tekijä IX yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka ovat WHO:n voimassa olevan tekijä IX -valmisteiden standardin mukaisia. Tekijä IX:n aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisplasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman tekijä IX:n kansainväliseen standardiin).

Tekijä IX:n yksi kansainvälinen yksikkö (IU) vastaa tekijä IX:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Tarpeen mukainen hoito

Tarvittavan BeneFIX-annoksen laskenta voidaan perustaa havaintoon, jonka mukaan yhden tekijä IX yksikön aktiivisuuden painokiloa kohti odotetaan lisäävän veressä kiertävän tekijä IX:n tasoa keskimäärin 0,8 IU/dl (vaihtelu 0,4–1,4 IU/dl) \geq 12-vuotiailla potilaille (lisätietoa kohdassa 5.2).

Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan mukaisesti:

Tarvittava tekijä IX IU määrä	=	potilaan paino (kg)	x	haluttu tekijä IX lisäys (%) tai (IU/dl)	x	käänteisarvo havaitusta saannosta
----------------------------------	---	------------------------	---	---	---	--------------------------------------

Esim.: Kun saanto on 0,8 IU/dl, kaava on seuraava:

Tarvittava tekijä IX IU määrä	=	potilaan paino (kg)	x	haluttu tekijä IX lisäys (%) tai (IU/dl)	x	1,3 IU/kg
----------------------------------	---	------------------------	---	---	---	-----------

Annos ja antotiheys pitää aina määrittää potilaskohtaisesti kliinisen vaikuttavuuden mukaan.

Seuraavien verenvuotojen sattuessa tekijä IX:n aktiivisuuden ei pitäisi alittaa annettua plasman aktiivisuustasoa (%:na normaalista tai IU/dl) vastaavana ajanjaksona.

Seuraavaa taulukkoa voidaan verenvuodoissa ja leikkauksissa käyttää annoksien määräämiseen ohjeellisesti:

Verenvuodon aste/Kirurginen toimenpidetyyppi	Tarvittava tekijä IX:n taso (%) tai (IU/dl) (%)	Antotiheys (tuntia)/Hoidon kesto (vrk)
Verenvuoto		
Alkuvaiheen hemartroosit tai oraalivuodot	20–40	Toista infuusio joka 24. tunti, vähintään 1 vrk ajan, kunnes vuoto on loppunut kivun lievittymisen perusteella tai tila on parantunut.
Laajempi hemartroosi, lihasvuoto tai hematoma	30–60	Toista infuusio joka 24. tunti 3–4 vrk ajan tai kauemmin, kunnes kipu ja akuutti tarve on ohi.
Hengenvaarallinen verenvuoto	60–100	Toista infuusio 8–24 tunnin välein kunnes vaara on ohi.
Kirurgia		
Pienet toimenpiteet: sisältää hampaan poiston	30–60	Joka 24. tunti, vähintään 1 vrk ajan, kunnes tila on parantunut.
Suuret toimenpiteet:	80–100 (ennen leikkausta ja sen jälkeen)	Toista infuusio joka 8.–24. tunti kunnes haava on riittävästi parantunut, sen jälkeen hoitoa jatketaan vähintään 7 vrk ajan pitämällä tekijä IX:n aktiivisuus tasolla 30–60 % (IU/dl).

Ennaltaehkäisevä hoito

Hemofilia B:tä sairastaville potilaille voidaan antaa BeneFIX-valmistetta pitkäaikaiseen vuotojen estohoitoon. Sekundaarisen estohoidon kliinisessä tutkimuksessa aiemmin hoidettujen potilaiden keskimääräinen annos oli 40 IU/kg (vaihteluväli 13–78 IU/kg) 3–4 päivän välein.

Joissakin tapauksissa, etenkin nuoremmille potilaille, lyhyemmät annosvälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen.

Pediatriiset potilaat

BeneFIX-valmisteen käytöstä tarpeen mukaisessa hoidossa ja leikkauksissa alle 6-vuotiaille lapsille on rajoitetusti tietoa.

Ennaltaehkäisevässä hoidossa keskiarvoannos (\pm keskihajonta) oli 63,7 (\pm 19,1) IU/kg 3–7 päivän välein. Nuoremmille potilaille lyhyemmät annosvälit tai korkeammat annokset voivat olla tarpeen. Rutiininomaisessa ennaltaehkäisevässä hoidossa tekijä IX:n määrä oli 22 arvioitavalla potilaalla 4607 (\pm 1849) IU/kg vuodessa ja 378 (\pm 152) IU/kg kuukaudessa.

Tekijä IX plasma aktiivisuutta pitää tarkkailla huolellisesti, kliininen tilanne huomioiden, kuten myös määrittää farmakokineettiset parametrit kuten saanto ja puoliintumisaika, jotta saadaan sopiva annos.

Läkkäät potilaat

BeneFIX-valmisteen klinisiin tutkimuksiin ei sisällynyt riittävää määrää 65-vuotiaita tai tätä vanhempia potilaita selvittämään, onko heillä erilainen vaste kuin nuoremmilla potilailla. Kuten kaikille muillekin BeneFIX-valmistetta saaville potilaille, annos pitää valita yksilöllisesti myös iäkkäille potilaille.

Antotapa

BeneFIX annetaan laskimoinfuusiona sen jälkeen kun kylmäkuivattu injektiokuiva-aine, liuosta varten on liuotettu 0,234 %:seen natriumkloridiliuokseen (ks. kohta 6.6).

BeneFIX tulisi antaa hitaalla infuusionopeudella. Useimmissa tapauksissa on käytetty infuusionopeutta 4 ml/min. Antonopeus tulee määrittää potilaan tuntemusten mukaan.

Jos BeneFIX-valmisteen annon aikana esiintyy mikä tahansa epäilty yliherkkyysoire, jonka arvellaan liittyvän valmisteen antamiseen, infuusionopeutta tulee hidastaa tai infuusio lopetetaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Punasolujen sakkautuminen letkustossa/ruiskussa

BeneFIX-valmisteen annon yhteydessä on havaittu punasolujen sakkautumista letkustossa/ruiskussa. Tähän havaintoon liittyvistä haittatapahtumista ei kuitenkaan ole ilmoitettu. Sakkautumisen minimoimiseksi on tärkeä rajoittaa letkustoon pääsevän veren määrää. Verta ei tule päästä ruiskuun asti. Jos punasolujen huomataan sakkautuvan letkustossa/ruiskussa, kaikki käytetyt valmisteet ja välineet (letkusto, ruisku ja BeneFIX-liuos) on poistettava käytöstä ja infuusio on annettava uudella pakkauksella.

Jatkuva infuusio

BeneFIX-valmisteen käyttöä jatkuvana infuusiona ei ole hyväksytty eikä näin ollen suositella (ks. myös kohdat 4.4 ja 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiemmin todettu allerginen reaktio hamsteriproteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Potilaat voivat kiinnittää yhden injektiopullossa olevista tarroista päiväkirjaansa eränumeron kirjaamista tai haittavaikutusten ilmoittamista varten.

Yliherkkyys

Allergistyyppiset yliherkkyysoireet ovat mahdollisia BeneFIX-valmisteen käytön yhteydessä. Valmisteen on jäämiä hamsterin proteiineista. Mahdollisia henkeä uhkaavia anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita on sattunut tekijä IX tuotteilla, BeneFIX mukaan lukien. Jos yliherkkyysoireita ilmenee, potilaita on kehoitettava lopettamaan lääkevalmisteen käyttö heti ja ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysoireiden varhaisista oireista, joita ovat mm. hengitysvaikeudet, haukkova hengitys, turvotus, nokkosrokko, yleistynyt urtikaria, kutina, hengenahdistus, bronkospasmi, kurkunpään kouristus, vinkuva hengitys, hypotensio, näön sumeneminen ja anafylaksia.

Muutamissa tapauksissa nämä reaktiot ovat johtaneet vakavaan anafylaksiaan. Jos potilas saa sokin, häntä hoidetaan hyväksytyjen sokin vakiohoito-ohjeiden mukaan. Kun ilmenee vakavia allergisia reaktioita, vaihtoehtoisia hoitomenetelmiä tulee harkita.

Inhibiittorit

Inhibiittorit ovat melko harvinaisia aiemmin hoidetuilla potilailla, jotka ovat saaneet tekijä IX:ä sisältäviä valmisteita. Koska yhdellä aiemmin hoidetulla potilaalla, jota hoidettiin BeneFIX-valmisteella, kehittyi kliinisten tutkimusten aikana kliinisesti merkittävä "low responding" inhibiittori ja koska kokemukset vasta-ainemuodostuksesta rekombinantti hyytymistekijä IX:lle ovat yhä rajoitetut, BeneFIX-valmisteella hoidettavia potilaita on seurattava huolellisesti tekijä IX:n inhibiittorien muodostumisen varalta ja inhibiittorit määritetään Bethesda yksikköinä asianmukaisella biologisella testillä.

Kirjallisuudessa on raportteja, joissa osoitetaan korrelaatio tekijä IX inhibiittorien ja allergisten reaktioiden esiintymisen välillä. Siksi potilailta, jotka saavat allergisia reaktioita, pitäisi tutkia inhibiittorien esiintyminen. On huomattava, että potilailla, joilla esiintyy tekijä IX:n inhibiittoreita, voi olla lisääntynyt myöhäisempi tekijä IX:n aiheuttaman anafylaksian vaara. Alustavien tietojen mukaan potilaan tekijä IX -geenin suurien deleetiomutaatioiden ja inhibiittorien muodostumisen lisääntyneen riskin ja akuuttien yliherkkyysoireiden välinen korrelaatio saattaa olla olemassa. Potilaita, joilla tiedetään olevan tekijä IX -geenin suurien deleetiomutaatioiden riski, tulee tarkkailla huolellisesti akuuttien yliherkkyysoireiden merkkien ja oireiden varalta, varsinkin ensimmäisen altistumisen varhaisessa vaiheessa.

Tekijä IX konsentraatin allergisten reaktioiden vaaran vuoksi tekijä IX:n aloitusannokset pitäisi antaa, riippuen hoitavasta lääkärin arviosta, lääketieteellisen valvonnan alaisena paikassa, missä allergisia reaktioita voidaan hoitaa lääketieteellisesti asianmukaisesti.

Tromboosi

Vaikka BeneFIX-valmisteessa on vain tekijä IX:ää, tromboosien ja fibriinihukkaoireyhtymän (DIC) vaara olisi huomioitava. Koska tekijä IX:n kompleksikonsentraattien käyttö on historiallisesti yhdistetty tromboembolisten komplikaatioiden kehittymiseen, tekijä IX:ää sisältävien valmisteiden käyttö voi olla mahdollinen vaaratekijä potilailla, joilla on fibrinolyysin oireita tai fibriinihukkaoireyhtymä (DIC). Tromboottisten komplikaatioiden mahdollisesta vaarasta johtuen on kliininen seuranta sopivalla biologisella testillä aloitettava tromboosi ja fibriinihukkaoireyhtymän ensimerkkien myötä annettaessa tätä valmistetta potilaille, joilla on maksasairaus, jotka on leikattu, vastasyntyneille tai potilaille, joilla on riski tromboottisiin häiriöihin tai DIC:iin. Jokaisessa tapauksessa BeneFIX-hoidon etuja on tarkastettava suhteessa näiden komplikaatioiden aiheuttamaan vaaraan.

BeneFIX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa jatkuvana infuusiona annettuna ei ole todennettu (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.8). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tromboottisia tapahtumia, mukaan lukien hengenvaarallisia yläonttolaskimo-oireyhtymiä kriittisesti sairailta vastasyntyneillä, kun BeneFIX-valmistetta on annettu jatkuvana infuusiona keskuslaskimokatetriin (ks. myös kohta 4.8).

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä, tekijä IX-korvaushoito voi suurentaa sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

Nefroottinen oireyhtymä

Siedätyshoidon jälkeen on raportoitu nefroottista oireyhtymää hemofilia B -potilailla, joilla on tekijä IX inhibiittoreita ja joilla on ollut allergisia reaktioita. BeneFIX-valmisteen käytön tehoa ja turvallisuutta siedätyshoidossa ei ole osoitettu.

Erytisryhmät

BeneFIX-valmisteen käytöstä aiemmin hoitamattomilla potilailla ei ole kliinisten tutkimusten perusteella riittäviä tietoja.

Natriumsisältö

Käyttökuntoon saatettu BeneFIX sisältää 0,2 mmol natriumia (4,6 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Potilas voi painonsa ja BeneFIX-annostuksen perusteella saada useita injektiopulloja. Tämä on otettava huomioon, jos potilas noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen hyytymistekijä IX (rDNA) -valmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Lisääntymistä koskevia eläinkokeita ei ole suoritettu tekijä IX:llä. Koska hemofilia B on harvinainen naisilla, kokemuksia tekijä IX:n raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä ei ole. Siksi tekijä IX pitää käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on selvästi tarpeen.

BeneFIX-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

BeneFIX-valmisteella ei ole haitallisia vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yliherkkyyksireaktioita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, infuusiokohdan poltto ja pistely, vilunväreet, punastelu, yleistynyt urtikaria, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rinnassa, kihelmöinti, oksentelu, vinkuva hengitys) on havaittu, ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (myös sokiksi). Joissakin tapauksissa nämä reaktiot ovat edenneet vaikeaksi anafylaksiaksi, ja niitä on sattunut ajallisesti lähellä tekijä IX:n estäjien kehittymistä (ks. myös kohta 4.4). Nefrootista syndroomaa on raportoitu, kun valmisteella on annettu siedätyshoitoa sellaisille hemofilia B -potilaille, joilla on tekijä IX –inhibiittoreita tai joilla on ollut allergisia reaktioita.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on havaittu hamsterin proteiinien vasta-aineiden kehittymistä ja siihen liittyviä yliherkkyyksireaktioita.

Hemofilia B -potilailla voi kehittyä neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) tekijä IX:lle. Estäjien ilmaantuessa tila voi ilmetä riittämättömänä kliinisenä vasteena. Tällöin suositellaan ottamaan yhteys hemofiliaan erikoistuneeseen hoitokeskukseen.

Tekijä IX -valmisteiden annon jälkeen on olemassa mahdollinen tromboembolisten tapahtumien riski; ks. kohta 4.4.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Alla oleva taulukko noudattaa MedDRA-elinjärjestelmäluokitusta (elinjärjestelmiä ja suositeltuja termejä). Esiintyvyydet on arvioitu seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Taulukossa luetellaan aiemmin hoidettujen potilaiden kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä havaitut haittavaikutukset. Esiintyvyydet perustuvat hoidon aikana esiintyneisiin haittavaikutuksiin kliinisissä tutkimuksissa (kaikki syy-yhteydet mukaan lukien), joissa on ollut mukana yhteensä 224 potilasta.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot			Infuusiokohdan selluliitti ^a	
Veri ja imukudos			Tekijä IX:n inhibitio ^b	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys ^c		Anafylaktinen reaktio*
Hermosto	Päänsärky ^d	Huimaus, makuhäiriö	Uneliaisuus, vapina	
Silmät			Näön heikkeneminen ^e	
Sydän			Takykardia ^f	
Verisuonisto		Laskimotulehdus, punastelu ^g	Hypotensio ^h	Yläonttolaskimo-oireyhtymä ⁱ *, syvä laskimotromboosi*, tromboosi*, tromboflebiitti*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä ^j			
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu, pahoinvointi		
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma ^k , urtikaria		
Munuaiset ja virtsatie			Munuaisinfarkti ^l	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Epämukava tunne rinnassa ^o , infuusiokohdan reaktio ⁿ , infuusiokohdan kipu ^m		Riittämätön terapeutinen vaste*
Tutkimukset				Riittämätön tekijä IX:n saanto ^p , *

* markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

^a mukaan lukien selluliitti

^b ohimenevä inhibiittoreiden muodostuminen (alhainen inhibiittorititeri)

^c mukaan lukien yliherkkyys lääkkeelle, angioedeema, bronkospasmi, vinkuva hengitys, dyspnea, kurkunpääkouristus

^d mukaan lukien migreeni, sivuontelopäänsärky

^e mukaan lukien välkepälvä ja näön sumeneminen

^f mukaan lukien nopea sydämensyke, sinustakykardia

^g mukaan lukien kuumat aallot, kuumuuden tunne, lämmin iho

^h mukaan lukien verenpaineen lasku

ⁱ yläonttolaskimo-oireyhtymä kriittisesti sairailta vastasyntyneillä, kun BeneFIX-valmistetta on annettu jatkuvana infuusiona keskuslaskimokatetriin

^j mukaan lukien produktiivinen yskä

^k mukaan lukien makulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma

^l kehittyi potilaalle, jolla oli hepatiitti C -vasta-aineita, 12 päivää verenvuotoon annetun BeneFIX-annoksen jälkeen

^m mukaan lukien injektio kohdan kipu, infuusiokohdan epämukava tunne

ⁿ mukaan lukien infuusiokohdan kutina, infuusiokohdan punoitus

^o mukaan lukien rintakipu ja puristava tunne rinnassa

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Yliherkkyyshäiriöt/allergiset häiriöt

Jos BeneFIX-valmisteen annon aikana esiintyy mikä tahansa epäilty yliherkkyyshäiriö, jonka arvellaan liittyvän valmisteen antamiseen, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Inhibiittorien kehittyminen

Kliinisesti merkittävä "low responding" -inhibiittori löydettiin yhdellä 65:sta BeneFIX-valmisteella hoidetusta potilaasta (mukaan lukien 9 potilasta, jotka osallistuivat vain leikkaustutkimukseen), jotka olivat aiemmin saaneet plasmaperäisiä tuotteita. Tämän potilaan BeneFIX-hoitoa voitiin jatkaa ilman esitietoihin perustuvaa inhibiittoritasoa nousua tai anafylaksiaa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Allergisia reaktioita voi esiintyä useammin lapsilla kuin aikuisilla potilailla.

Aiemmin hoitamattomilla potilailla inhibiittorien esiintymisestä ei ole riittäviä tietoja (ks. myös kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Rekombinanttia hyytymistekijä IX:ää sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostusoireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä IX, ATC-koodi: B02BD04

Vaikutusmekanismi

BeneFIX sisältää rekombinantti hyytymistekijä IX:ää (nonakogi alfa). Rekombinantti hyytymistekijä IX on yksiketjuinen glykoproteiini, jonka molekyylipaino on noin 55,000 Daltonia, ja joka kuuluu seriini-proteasiperheen K-vitamiinista riippuvaisiin hyytymistekijöihin. Rekombinantti hyytymistekijä IX on yhdistelmägeeniteknologinen DNA-pohjainen proteiini, jolla on endogeeniseen tekijä IX:ään verrattava rakenne ja toiminta. Tekijä VII/kudoksen hyytymistekijäyhdistelmä aktivoi tekijä IX:n ulkoista hyytymistietä ja tekijä XI:n sisäistä hyytymistietä. Aktivoitunut tekijä IX yhdessä aktivoituneen tekijä VIII:n kanssa aktivoi tekijä X:n. Tämä johtaa lopulta protrombiinin muuttumiseen trombiiniksi. Trombiini muuttaa sen jälkeen fibrinogeenin fibriniksi ja hyytymä voi muodostua. Tekijä IX:n aktiivisuus puuttuu tai on erittäin heikko hemofilia B -potilailla ja korvaushoito voi olla tarpeen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hemofilia B on sukupuoleen sitoutunut perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu tekijä IX alentuneista tasoista, josta seuraa nivelten, lihasten tai sisäelinten verenvuotoa. Vuoto voi olla spontaania tai onnettomuuden tai kirurgisen trauman aiheuttamaa. Tekijä IX plasmatasoja nostetaan korvaushoidolla, jolloin tekijän puutosta ja vuototaipumusta korjataan tilapäisesti.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksen 3090A1-301-WW tehoa koskeva analyysi perustui 22 arvioitavissa olevan, estohoitoa saaneen pediatrisen tutkittavan tietoihin, mukaan lukien neljä tarpeen mukaan hoidettavaa (on-demand) potilasta, jotka siirrettiin nopeasti saamaan estohoitoa. Kahdelle potilaalle tehtiin kirurginen toimenpide (ympärileikkaus ja implantoitavan port-a-cath -keskuslaskimoportin asettaminen). Turvallisuusanalyysi, joka perustui 25:n arvioitavissa olevan potilaan tietoihin, kuvasti odotusten mukaista turvallisuusprofiilia. Ainoa BeneFIX-valmisteella dokumentoitu vakava haittatapahtuma raportoitiin ainoalla mukaan otetulla aiemmin hoitamattomalla potilaalla, jolla todettiin yliherkkyys ja inhibiittorin kehittyminen.

Kahdessa avoimessa tutkimuksessa BeneFIX-valmisteen annostelu 100 IU/kg kerran viikossa todettiin turvalliseksi. Kuitenkaan ennen laajempaa farmakokineettista tutkimusta ja tietoa tuotteen puoliintumisajasta (ks. kohta 5.2) tätä annostelumuotoa ei voida suositella yleisesti pitkäaikaiseen profylaktiseen hoitoon vaikeaa B-hemofiliaa sairastaville potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Satunnaistetussa farmakokineettisessä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, 0,234-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen liuotetun BeneFIX-valmisteen osoitettiin olevan farmakokineettisesti samanarvoinen aiemmin markkinoidun (steriiliin veteen liuotetun) BeneFIX-valmisteen kanssa 24:llä aiemmin hoidetulla potilaalla (≥ 12 vuotta) annoksella 75 IU/kg. Lisäksi farmakokineettisiä parametreja seurattiin 23 potilaalla edellämaituista BeneFIX-valmisteen kuusi kuukautta kestäneen toistuvan antamisen jälkeen, jolloin ne todettiin muuttumattomiksi verrattuna alkuperäiseen arviointiin. Yhteenveto farmakokineettisistä ominaisuuksista esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1. Farmakokineettisten parametrien arviot BeneFIX-valmisteelle (75 IU/kg) lähtötasolla ja kuukaudella 6 aiemmin hoidetuille hemofilia B -potilaille		
Parametri	Lähtötaso n = 24 Keskiarvo \pm SD	Kuukausi 6 n = 23 Keskiarvo \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
Saanto (IU/dl per IU/kg)	0,73 \pm 0,20	0,76 \pm 0,18

Lyhenteet: AUC_{∞} = plasman pitoisuuspinta-ala ajasta nolla äärettömään; C_{max} = huippupitoisuus; $t_{1/2}$ = plasman eliminaation puoliintumisaika; CL = puhdistuma; SD = keskihajonta.

Populaatiofarmakokineettinen malli kehitettiin käyttämällä tietoja 73 potilaasta, joiden ikä oli 7 kk–60 vuotta. Lopullista 2-tilamallia käyttäen arvioidut parametrit on esitetty taulukossa 2. Imeväisikäisillä ja lapsilla puhdistuma ja jakautumistilavuus olivat suuremmat, puoliintumisaika oli lyhyempi ja saanto oli pienempi kuin nuorilla ja aikuisilla. Eliminaation terminaalivaiheen tarkkoja tietoja ei ole annettu, koska tietoja alle 6-vuotiaista pediatrisista potilaista ei ole pidemmältä ajalta kuin 24 tunnilta.

Taulukko 2. Farmakokineettisten parametrien keskiarvo (+/-SD) perustuen yksittäisiin Bayes estimaatteihin populaatiofarmakokineettisestä analyysistä					
Ikäryhmä (vuotta)	Vauvat < 2	Lapset 2 - < 6	Lapset 6 - < 12	Nuoret 12 - < 18	Aikuiset 18 - 60
Koehenkilöiden määrä	7	16	1	19	30
Puhdistuma (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
Eliminaation puoliintumisaika (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Saanto (IU/dl per IU/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuutta, vaikutusta hedelmällisyyden heikentymiseen tai sikiöön ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkarosi

Glysiini

L-histidiini

Polysorbaatti 80

Liuotin

Natriumkloridi-liuos

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Vain pakkauksessa olevaa infuusiövälineistöä saa käyttää. Hoidon epäonnistuminen voi johtua hyytymistekijä IX adsorptiosta jonkin infuusiövälineistöön kuuluvan osan sisäpinnalle.

6.3 Kesto-aika

2 vuotta

Käyttövalmis liuos ei sisällä säilytysaineita ja se on käytettävä heti tai viimeistään 3 tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisesta. Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3 tuntia korkeintaan 25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

BeneFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU kuiva-aine on pakattu tyyppin I lasiseen 10 ml:n injektiopulloon, jossa on klorobutylikumitulppa ja repäisysinetti (alumiinia). Esitäytetty ruisku (jossa 5 ml kirkasta, väritöntä liuotinta) on tyyppin I lasia, ruiskun mäntä ja ruiskun kuminen suoja bromobutyylillä. Pakkauksessa on lisäksi yksi steriili liitinosa (adapteri) liuottimen lisäämiseen, yksi steriili infuusiosetti, kaksi alkoholipyyhettä, yksi laastari ja yksi sideharso.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

BeneFIX annetaan laskimoinfuusiona sen jälkeen kun se on tehty käyttövalmiiksi lisäämällä kylmäkuivattuun injektiokuiva-aineeseen liuotinta (0,234 % natriumkloridi) mukana olevasta esitäytetystä ruiskusta (ks. pakkausselosteen kohdasta 3 lisäohjeet käyttövalmiiksi saattamista varten).

Liuotettu BeneFIX sisältää polysorbaatti 80:ta, jonka tiedetään lisäävän di-(2-etyyliheksyyli)ftalaatin liukenemista polyvinyylidikloridista (PVC). Tämä on otettava huomioon BeneFIX-valmisteen valmistuksessa ja annossa. On tärkeää, että kohdan 4.2 suosituksia noudatetaan tarkasti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Koska BeneFIX-valmisteen käyttöä jatkuvana infuusiona ei ole arvioitu, sitä ei tulisi sekoittaa muiden infuusioliuosten kanssa tai antaa tiputuksena.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.08.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.7.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.9.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.