

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

**BeneFIX 250IU prašak i rastvarač za rastvor za injekciju**  
**BeneFIX 500 IU prašak i rastvarač za rastvor za injekciju**  
**BeneFIX 1000 IU prašak i rastvarač za rastvor za injekciju**

*Nonakog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX)*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

BeneFIX 250 IU prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Svaka bočica nominalno sadrži 250 IU nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Nakon rastvaranja s priloženih 5 ml (0,234%) rastvora natrijum hlorida za injekciju, svaki ml rastvora sadrži približno 50 IU nonakoga alfa.

BeneFIX 500 IU prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Svaka bočica nominalno sadrži 500 IU nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Nakon rastvaranja s priloženih 5 ml (0,234%) rastvora natrijum hlorida za injekciju, svaki ml rastvora sadrži približno 100 IU nonakoga alfa.

BeneFIX 1000 IU prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Svaka bočica nominalno sadrži 1000 IU nonakoga alfa (rekombinantni koagulacijski faktor IX). Nakon rastvaranja s priloženih 5 ml (0,234%) rastvora natrijum hlorida za injekciju, svaki ml rastvora sadrži približno 200 IU nonakoga alfa.

Jačina (IU) se određuje jednofaznom metodom zgrušavanja krvi prema Evropskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka BeneFIX nije manja od 200 IU/mg proteina.

BeneFIX sadrži rekombinantni koagulacijski faktor IX (INN = nonakog alfa). Nonakog alfa je pročišćeni protein sa 415 aminokiselina u jednom lancu. Ima primarni niz aminokiselina uporediv sa Ala<sup>148</sup> alelnim oblikom faktora IX dobivenog iz plazme, a neke posttranslacijske promjene rekombinantne molekule razlikuju se od onih kod molekule dobivene iz plazme. Rekombinantni koagulacijski faktor IX je glikoprotein koji izlučuju genetski kreirane ćelije sisara dobijene iz ćelija jajnika kineskog hrčka (CHO ćelije).

Spisak pomoćnih supstanci pogledajte u odjeljku 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

BeneFix 250IU, 500IU, 1000IU prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju  
Bijeli/gotovo bijeli prašak i bistar, bezbojni rastvarač.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja kod pacijenata s hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX).

BeneFIX se može primjenjivati u svim starosnim grupama.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom ljekara s iskustvom u liječenju hemofilije.

Praćenje liječenja

Savjetuje se da se odredi nivo faktora IX tokom trajanja liječenja na odgovarajući način i time se rukovodi u određivanju doze koja se primjenjuje i učestalosti ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**3.9.2024.**

moгу imati različit odgovor na faktor IX, pokazujući različito poluvrijeme eliminacije i *recovery* vrijednosti. Kod pothranjenih bolesnika ili bolesnika prekomjerne tjelesne težine može biti potrebno prilagoditi dozu na osnovu tjelesne težine. Posebno u slučaju velikih hirurških zahvata prijeko je potrebno precizno pratiti nadomjesnu terapiju uz pomoć analize koagulacije (aktivnosti faktora IX u plazmi).

Kada se koristi in vitro jednofazni test zgrušavanja krvi zasnovan na tromboplastinskom vremenu (aPTT, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme) za određivanje aktivnosti faktora IX u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnosti faktora IX u plazmi mogu značajno uticati i vrsta aPTT reagensa i referentni standard korišten u testu. To je naročito važno kod promjene laboratorija i/ili reagensa korištenih u testu.

#### Doziranje

Doza i trajanje zamjenske terapije zavisi o težini nedostatka faktora IX, mjestu i obimu krvarenja te kliničkom stanju pacijenta.

Broj primijenjenih jedinica faktora IX izražava se međunarodnim jedinicama (IU) koje se povezuju s aktuelnim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za lijekove s faktorom IX. Aktivnost faktora IX u plazmi izražava se postotkom (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor IX u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora IX jednaka je količini faktora IX u jednom mL normalne ljudske plazme.

#### Liječenje na zahtjev

Izračunavanje potrebne doze lijeka BeneFIX može biti zasnovano na očekivanju da bi jedna jedinica aktivnosti faktora IX na kilogram tjelesne mase trebala povećati nivo faktora IX u cirkulaciji, u prosjeku za 0,8 IU/dl (raspon od 0,4 do 1,4 IU/dl) kod pacijenata u dobi  $\geq 12$  godina (dodatne informacije možete naći u odjeljku 5.2).

Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Broj potrebnih IU faktora IX	=	tjelesna masa (u kg)	X	željeno povećanje faktora IX (%) ili (IU/dl)	X	recipročno uočenom oporavku
------------------------------	---	----------------------	---	--	---	-----------------------------

Primjer: Za oporavak od 0,8 IU/dl formula glasi:

Broj potrebnih IU faktora IX	=	tjelesna masa (u kg)	X	željeno povećanje faktora IX (%) ili (IU/dl)	X	1,3 IU/kg
------------------------------	---	----------------------	---	--	---	-----------

Količina koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek trebaju biti usmjereni prema kliničkoj učinkovitosti u pojedinačnom slučaju.

U slučaju da nastupe krvarenja, aktivnost faktora IX ne bi smjela biti niža od navedenih nivoa aktivnosti u plazmi (u % od normalne vrijednosti ili u IU/dl) u odgovarajućem periodu. Sljedeća tabela može se upotrebljavati kao smjernica za doziranje u slučajevima krvarenja i hirurških zahvata:

Stepen krvarenja/Vrsta hirurškog zahvata	Potrebni nivo faktora IX (%) ili (IU/dl)	Učestalost doza (sati)/Trajanje terapije (dani)
<b>Krvarenje</b>		
Rana krvarenje u hemartroza, mišiće ili usne šupljine	20-40	Ponavljati svaka 24 sata. Najmanje 1 dan, dok ne prestane krvarenje koje je praćeno bolovima ili sve do izlječenja.
Teža krvarenje u hematom, mišiće ili hematoma	30-60	Infuziju ponavljati svaka 24 sata tokom 3-4 dana ili duže, do prestanka bolova i akutne nesposobnosti.

Stepen krvarenja/Vrsta hirurškog zahvata	Potrebni nivo faktora IX (%) ili (IU/dl)	Učestalost doza (sati)/Trajanje terapije (dani)
Krvarenja opasna po život	60-100	Infuziju ponavljati svakih 8 do 24 sata dok je pacijent ugrožen.
<b>Hirurški zahvat</b>		
Manji: Uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, do izlječenja.
Veći	80-100 (prije i poslije operacije)	Infuziju ponavljati svakih 8-24 sata do primjerenog zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti terapiju najmanje 7 dana radi održavanja aktivnosti faktora IX na 30% do 60% (IU/dl)

#### Profilaksa

BeneFIX se može primjenjivati za dugoročnu profilaksu krvarenja kod pacijenata s hemofilijom B. U kliničkom ispitivanju rutinske sekundarne profilakse prosječna doza za prethodno liječene pacijente (PTP) je bila 40 IU/kg (raspon od 13 do 78 IU/kg) u razmacima od 3 do 4 dana.

U pojedinim slučajevima, naročito kod bolesnika mlađe dobi, mogu biti nužni kraći intervali između doziranja ili veće doze.

#### Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka za liječenje na zahtjev i hirurške zahvate kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 6 godina liječenih lijekom BeneFIX.

Srednja doza ( $\pm$  standardna devijacija) za profilaksu je bila 63,7 ( $\pm$ 19,1) IU/kg u intervalima od 3 do 7 dana. Kod mlađih pacijenata mogu biti potrebni kraći razmaci doziranja ili više doze. Potrošnja faktora IX za redovnu profilaksu kod 22 ocjenjiva pacijenta je bila 4607 ( $\pm$  1849) IU/kg godišnje i 378 ( $\pm$  152) IU/kg mjesečno.

Potrebno je pažljivo pratiti aktivnost faktora IX u plazmi, kao i farmakokinetičke parametre kao što su oporavak i vrijeme poluživota kako je klinički indikovano, da bi se primjereno prilagodile doze.

#### Starija populacija

Klinička ispitivanja BeneFIX-a nisu uključivala dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 godina ili starijih da bi se odredilo da li reaguju drugačije od mlađih ispitanika. Kao i sa svakim bolesnikom koji prima BeneFIX, odabir doze za starijeg bolesnika treba prilagoditi pojedinačnim potrebama.

#### Način primjene

BeneFIX se primjenjuje infuzijom u venu nakon otapanja liofiliziranog praška za pripremu otopine za injekciju sa sterilnom 0,234% otopinom natrijum klorida (pogledati dio 6.6).

BeneFIX se mora davati polaganom infuzijom. U većini slučajeva korištena je brzina infuzije do 4 ml u minuti. Brzinu primjene treba odrediti prema nivou ugodnosti koju osjeća pacijent.

Ako dođe do suspektne reakcije preosjetljivosti za koju se smatra da je povezana s primjenom BeneFIX-a, brzinu infuzije treba smanjiti ili infuziju treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### Aglutinacija crvenih krvnih ćelija u cjevčici/šprici

Zabilježeni su slučajevi aglutinacije crvenih krvnih ćelija u cjevčici/šprici kod primjene BeneFIX-a. Nisu prijavljeni štetni događaji povezani s ovim opažanjem. Da bi se mogućnost aglutinacije svela na najmanju moguću mjeru, važno je ograničiti količinu krvi koja ulazi u cjevčice. Krv ne smije ući u špricu. Ako se opazi aglutinacija crvenih krvnih ćelija u cjevčici/šprici, potrebno je baciti sav taj materijal (cjevčice, špricu i otopinu BeneFIX-a) i nastaviti primjenu s novim pakiranjem.

#### Neprekidna infuzija

Primjena neprekidnom infuzijom nije odobrena i ne preporučuje se (pogledati odjeljke 4.4 i 6.6).

Za uputstva o rastvaranju lijeka prije primjene pogledajte odjeljak 6.6

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

Poznata alergijska reakcija na proteine hrčka.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere predostrožnosti prilikom upotrebe

*Kako bi se poboljšala sljedljivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.*

#### Preosjetljivost

Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa s lijekom BeneFIX. Lijek sadrži tragove proteina hrčka. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije potencijalno opasne po život mogu se javiti kod primjene lijekova koji sadrže faktor IX, uključujući BeneFIX. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnike treba savjetovati da odmah prekinu primjenu lijeka i da se obrate svom ljekaru. Pacijente treba obavijestiti o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući otežano disanje, zadihanost, otečenost, osip, generalizovanu urtikariju, svrbež, pritisak u prsima, bronhospazam, laringospazam, piskanje, hipotenziju, zamućenje vida i anafilaksiju.

U nekim slučajevima te reakcije su uznapredovale u tešku anafilaksiju. U slučaju stanja šoka, potrebno je pridržavati se aktuelnih medicinskih standarda za liječenje šoka. U slučaju razvoja teških alergijskih reakcija treba razmotriti alternativne hemostatske mjere.

#### Inhibitori

Inhibitori su manje česta pojava kod prethodno liječenih pacijenata (PTP) koji su primali lijekove koji sadrže faktor IX. Pošto je tokom kliničkih ispitivanja jedan PTP liječen lijekom BeneFIX razvio klinički značajan inhibitor sa slabim odgovorom na liječenje, a iskustvo s antigeničnošću s rekombinantnim faktorom IX je još uvijek ograničeno, pacijenti liječeni lijekom BeneFIX trebaju se pažljivo pratiti radi razvoja inhibitora faktora IX koje treba titrati u Bethesda jedinicama uz primjenu odgovarajućeg biološkog testiranja.

U stručnoj literaturi su zabilježeni slučajevi koji ukazuju na povezanost između razvoja inhibitora faktora IX i nastanka alergijskih reakcija. Iz tog razloga kod pacijenata s alergijskim reakcijama treba ispitati prisustvo inhibitora. Treba imati na umu da pacijenti s inhibitorom faktora IX mogu biti pojačano izloženi riziku od razvoja anafilaksije nakon ponovne primjene faktora IX. Preliminarne informacije pokazuju da može postojati povezanost između prisustva težih oblika mutacije (delecije) gena za faktor IX i povećanog rizika nastanka inhibitora te akutnih reakcija preosjetljivosti. Kod pacijenata za koje je poznato da imaju teške mutacije (delecija) gena za faktor IX treba pažljivo pratiti znakove i simptome akutnih reakcija preosjetljivosti, posebno tokom ranih faza početnog izlaganja lijeku.

Zbog rizika alergijskih reakcija s koncentratima faktora IX, početnu primjenu faktora IX, prema procjeni ljekara koji provodi liječenje, potrebno je provoditi pod ljekarskim nadzorom kako bi se kod mogućeg razvoja alergijskih reakcija mogla pružiti odgovarajuća medicinska njega.

#### Tromboza

Iako BeneFIX sadrži samo faktor IX, potrebno je prepoznati rizik tromboze i diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK). Pošto se primjena kompleksa koncentrata faktora IX tradicionalno povezuje s nastankom tromboembolijskih komplikacija, upotreba lijekova koji sadrže faktor IX može biti potencijalno opasna kod pacijenata sa znakovima fibrinolize i pacijenata sa diseminovanom intravaskularnom koagulacijom (DIK). Zbog potencijalnog rizika od nastanka trombotskih komplikacija potrebno je uvesti klinički nadzor ranih znakova tromboze i potrošne koagulopatije uz odgovarajuće biološko testiranje kod primjene ovog lijeka kod pacijenata s bolešću jetre, pacijenata u postoperativnom oporavku, novorođenčadi ili pacijenata izloženih riziku od trombotskih pojava ili DIK-a. U svakoj od tih situacija potrebno je procijeniti korist od liječenja lijekom BeneFIX u odnosu na rizik od mogućih komplikacija.

Neškodljivost i učinkovitost primjene lijeka BeneFIX neprekidnom infuzijom nisu utvrđene (pogledati i odjeljke 4.2 i 4.8). Tokom primjene neprekidne infuzije lijeka BeneFIX kroz centralni venski kateter, izvještaji nakon stavljanja lijeka u promet uključuju po život opasan sindrom gornje šuplje vene (SCV) kod kritično bolesne novorođenčadi (pogledati i odjeljak 4.8).

#### Kardiovaskularni događaji

Kod bolesnika s postojećim faktorima rizika za kardiovaskularne događaje, zamjenska terapija faktorom IX može povećati kardiovaskularni rizik.

#### Nefrotski sindrom

Nefrotski sindrom zabilježen je nakon pokušaja induciranja imunske tolerancije kod pacijenata s hemofilijom B s inhibitorima faktora IX i ranije poznatim alergijskim reakcijama. Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost upotrebe lijeka BeneFIX za induciranje imune tolerancije.

#### Posebne grupe pacijenata

Još nema dovoljno podataka iz kliničkih ispitivanja o liječenju lijekom BeneFIX kod prethodno neliječenih pacijenata (PNP).

#### Sadržaj natrija

Nakon rastvaranja BeneFIX sadrži 0,2 mmol natrija (4,6 mg) po bočici, što znači da u suštini ne sadrži natrij. Međutim, možete primiti više bočica lijeka u zavisnosti od Vaše tjelesne težine i doze lijeka BeneFIX. To treba uzeti u obzir ako ste na niskom unosu soli.

### **4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

Nisu prijavljene interakcije lijekova koji sadrže ljudski koagulacijski faktor IX (rDNA) s drugim lijekovima.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Ispitivanja životinjske reprodukcije nisu provedena s faktorom IX. Na osnovu rijetke pojave hemofilije B kod žena, nisu dostupna saznanja o upotrebi faktora IX tokom trudnoće i dojenja. Iz tog razloga, tokom trudnoće i dojenja faktor IX treba primjenjivati isključivo ako je jasno indikovano.

Uticaj lijeka BeneFIX na plodnost nije utvrđen.

### **4.7 Uticaj na sposobnost vožnje i rukovanja mašinama**

BeneFIX ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama.

### **4.8 Neželjeni efekti**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu obuhvatati angioedem, pečenje i žarenje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generalizovanu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje) i u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok). U nekim slučajevima su ove reakcije napredovale do teške anafilaksije i pojavile su se u bliskoj vremenskoj povezanosti s razvojem inhibitora faktora IX (također vidjeti dio 4.4). Nefrotski sindrom prijavljen je nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije kod bolesnika koji imaju hemofiliju B s inhibitorima faktora IX i alergijskim reakcijama u anamnezi.

Vrlo rijetko je zabilježen razvoj antitijela na proteine hrčka s povezanim reakcijama preosjetljivosti.

Bolesnici s hemofilijom B mogu razviti neutralizirajuća antitijela (inhibitore) na faktor IX. Ako nastanu takvi inhibitori, stanje se može očitovati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima preporučuje se obraćanje specijalizovanom centru za liječenje hemofilije.

Postoji potencijalni rizik od tromboembolijskih epizoda koje su uslijedile nakon primjene lijekova koji sadrže faktor IX, vidjeti dio 4.4

### Tabelarni prikaz nuspojava

Tabela u nastavku u skladu je s klasifikacijom organskih sistema po MedDRA-i (klasifikacija organskih sistema i nivo preporučenog pojma). Učestalosti su procijenjene u skladu sa sljedećom konvencijom: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U tabeli je naveden spisak nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima prethodno liječenih bolesnika i onih utvrđenih tokom primjene nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti se zasnivaju na štetnim događajima svih uzroka nastalim tokom liječenja u objedinjenim kliničkim ispitivanjima s 224 ispitanika.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema težini.

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			celulitis na mjestu infuzije <sup>a</sup>	
Poremećaji krvi i limfnog sistema			inhibicija faktora IX <sup>b</sup>	
Poremećaji imunološkog sistema		preosjetljivost <sup>c</sup>		anafilaktička reakcija*
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja <sup>d</sup>	omaglica; disgeuzija	somnolencija; tremor	
Poremećaji oka			oštećenje vida <sup>e</sup>	
Srčani poremećaji			tahikardija <sup>f</sup>	
Vaskularni poremećaji		flebitis; crvenilo uz osjećaj vrućine <sup>g</sup>	hipotenzija <sup>n</sup>	sindrom gornje šuplje vene <sup>l,*</sup> ; tromboza dubokih vena*; tromboza*; tromboflebitis*
Poremećaji organa za disanje, sistema, prsišta i sredoprsja	kašalj <sup>j</sup>			
Poremećaji probavnog sistema		Povraćanje mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip <sup>k</sup> ; urtikarija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			infarkt bubrega <sup>l</sup>	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	nelagoda uprsima <sup>o</sup> ; reakcija na mjestu infuzije <sup>n</sup> ; bol na mjestu infuzije <sup>m</sup>		neodgovarajući terapijski odgovor*
Pretrage				neodgovarajući povrat faktora IX <sup>p, *</sup>

*	nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet
a	uključujući celulitis
b	stvaranje prolaznih inhibitora niskog titra
c	uključujući preosjetljivost na lijek, angioedem, brohospazam, piskanje, dispneju i laringospazam
d	uključujući migrenu, sinusnu glavobolju
e	uključujući scintilirajući skotom i zamagljen vid
f	uključujući povećanje srčane frekvencije, sinusnu tahikardiju
g	uključujući navale vrućine, osjećaj vrućine, toplinu kože
h	uključujući smanjeni krvni pritisak
i	sindrom gornje šuplje vene kod kritično bolesne novorođenčadi usljed primanja BeneFIX-a kontinuiranom infuzijom putem centralnog venskog katetera
j	uključujući produktivni kašalj
k	uključujući makularni osip, papularni osip, makulopapularni osip
l	razvio se kod bolesnika pozitivnog na antitijelo na hepatitis C, 12 dana nakon doze BeneFIX-a radi epizode krvarenja.
m	uključujući bol na mjestu injekcije, nelagodu na mjestu infuzije
n	uključujući pruritus na mjestu infuzije, eritem na mjestu infuzije
o	uključujući bol u prsima i stezanje u prsima
p	To je doslovan pojam kako je prijavljeno. Nema preporučenog pojma u MedDRA 17.1.

#### Opis odabranih nuspojava

##### Preosjetljivost/alergijske reakcije

Ako se pojavi suspektna reakcija preosjetljivosti za koju se smatra da je povezana s primjenom BeneFIX-a, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

##### Razvoj inhibitora

Klinički značajan inhibitor s niskim odgovorom ustanovljen je kod 1 od 65 pacijenata liječenih lijekom BeneFIX (uključujući 9 pacijenata koji su učestvovali samo u hirurškoj studiji) koji su prethodno liječeni lijekovima dobivenim iz plazme. Taj pacijent je mogao nastaviti liječenje lijekom BeneFIX bez anamnestičkog porasta inhibitora ili razvoja anafilaksije (vidi dio 4.4).

##### Pedijatrijska populacija

Alergijske reakcije mogu se češće javljati kod djece nego kod odraslih osoba.

Nema dovoljno podataka koji mogu dati informacije o učestalosti razvoja inhibitora kod prethodno neliječenih pacijenata (pogledati i odjeljak 5.1).

##### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## 4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja s lijekovima koji sadrže rekombinantni koagulacijski faktor IX.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska grupa: Antihemoragični koagulacijski faktor IX; ATC2 oznaka: B02BD04

Benefix je biološki lijek.

#### Mehanizam djelovanja

BeneFIX sadrži rekombinantni koagulacijski faktor IX (nonakog alfa). Rekombinantni koagulacijski faktor IX je jednolančani glikoprotein približne molekularne mase od 55.000 daltona koji pripada porodici serinskih proteaza koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K. Rekombinantni koagulacijski faktor IX je rekombinantno proteinsko terapijsko sredstvo na bazi DNK koje posjeduje strukturne i funkcionalne osobine uporedive s endogenim faktorom IX. Faktor IX se aktivira kompleksom faktora VII/aktivnog faktora na vanjskom putu, kao i faktorom XIa na unutrašnjem putu zgrušavanja. Aktivirani faktor IX, u kombinaciji s aktiviranim faktorom VIII, aktivira faktor X. To na kraju dovodi do pretvaranja protrombina u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i tako nastaje ugrušak. Aktivnost faktora IX je odsutna ili umnogome umanjena kod pacijenata s hemofilijom B i može biti potrebna supstitucijska terapija.

#### Farmakodinamički efekti

Hemofilija B je rodno vezani nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi zbog smanjenih nivoa faktora IX i uzrokuje obilna krvarenja u zglobove, mišiće ili unutrašnje organe, bilo spontano ili kao posljedica slučajne ili hirurške traume. Zamjenskom terapijom se povećavaju nivoi faktora IX u plazmi, čime se omogućava privremeno ispravljanje nedostatka faktora i ispravljanje sklonosti krvarenju.

#### Pedijatrijska populacija

Analiza učinkovitosti u studiji 3090A1-301-WW bila je zasnovana na 22 ocjenjiva pedijatrijska ispitanika na režimu profilakse, uključujući 4 pacijenta na zahtjev koji su kratko bili prebačeni na profilaksu. Dva pacijenta su bila podvrgnuta hirurškim zahvatima (obrezivanje i umetanje Port-a-Cath katetera). Sigurnosna analiza 25 ocjenjivih pacijenata odražavala je sigurnosni profil kako je očekivano. Jedini zabilježeni teški neželjeni događaj povezan s lijekom BeneFIX prijavljen je kod jedinog uvrštenog prethodno neliječenog pacijenta, kod kojeg je uočena preosjetljivost i razvoj inhibitora.

U dva otvorena ispitivanja utvrđeno je da se BeneFIX može sigurno primjenjivati u dozi od 100 IU/kg jednom nedeljno. Ipak, zbog poluvremena eliminacije lijeka (vidjeti dio 5.2) i ograničenih farmakokinetičkih podataka za režim doziranja jednom nedeljno, takav se režim ne može generalno preporučiti za dugoročnu profilaksu u bolesnika s teškom hemofilijom B.

### 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

U randomiziranom, unakrsnom farmakokinetičkom ispitivanju, BeneFIX rekonstituisan u 0,234%-tnoj otopini natrij hlorida pokazao se farmakokinetički ekvivalentan prethodno dostupnom BeneFIX-u na tržištu (rekonstituisanom sa sterilnom vodom) u 24 prethodno liječena bolesnika ( $\geq 12$  godina) dozom od 75 IU/kg. Osim toga, farmakokinetički parametri praćeni su u 23 ista bolesnika nakon ponovljene primjene BeneFIX-a u razdoblju od šest mjeseci i bili su nepromijenjeni u odnosu na one dobivene u početnoj procjeni. Sažetak farmakokinetičkih podataka nalazi se u Tabeli 1.



**Tabela 1. Procijenjene vrijednosti farmakokinetičkih parametara BeneFIX-a (75 IU/kg) na početku i u 6. mjesecu u prethodno liječenih bolesnika s hemofilijom B**

Parametar	Na početku n = 24 Srednja vrijednost ± SD	6. mjesec n = 23 Srednja vrijednost ± SD
C <sub>max</sub> (IU/dl)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
AUC <sub>∞</sub> (IU·hr/dl)	940 ± 237	923 ± 205
t <sub>1/2</sub> (hr)	22,4 ± 5,3	23,8 ± 6,5
CL (ml/hr/kg)	8,47 ± 2,12	8,54 ± 2,04
Povrat (IU/dl po IU/kg)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18

Skracenicice: AUC<sub>∞</sub> = površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme od nultog vremena do beskonačnosti; C<sub>max</sub> = vršna koncentracija; t<sub>1/2</sub> = poluvrijeme eliminacije iz plazme; CL = klirens; SD = standardna devijacija.

Populacijski farmakokinetički model je razvijen korištenjem podataka prikupljenih od 73 pacijenta starih od 7 mjeseci do 60 godina. Parametri koji su procijenjeni korištenjem konačnog 2-dijelnog modela prikazani su u Tabeli 2. Kod bebe i djece zabilježen je veći klirens, veći volumen raspodjele, kraće vrijeme poluživota i slabiji oporavak u poređenju s adolescentima i odraslim osobama. Terminalna faza nije nedvosmisleno obuhvaćena zbog nedovoljnih podataka starijih od 24 sata kod pedijatrijskih ispitanika mlađih od 6 godina.

**Tabela 2. Srednja vrijednost ± SD farmakokinetičkih (PK) parametara zasnovana na individualnoj Bayesovoj procjeni iz populacijske PK analize**

Dobne grupe (godine)	Dojenčad <2	Djeca 2 do < 6	Djeca 6 do < 12	Adolescenti 12 do < 18	Odrasli 18 do 60
Broj ispitanika	7	16	1	19	30
Klirens (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
Poluvrijeme eliminacije (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Vrijednost <i>Recovery</i> (IU/dl po IU/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti.

Nisu provedena istraživanja karcinogenosti, poremećaja plodnosti i fetalnog razvoja.

## 6. FARMACEUTSKE POJEDINOSTI

### 6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Prašak  
Saharoza  
Glicin  
L-Histidin  
Polisorbat 80

Rastvarač

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**3.9.2024.**

Rastvor natrijum hlorida

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Treba se koristiti samo priloženi set za infuziju. Neuspješno liječenje može biti posljedica adsorpcije koagulacijskog faktora IX na unutrašnje površine pribora za infuziju.

## 6.3 Rok trajanja

2 godine.

Rekonstituisani lijek ne sadrži konzervans i mora se upotrijebiti odmah, ali ne kasnije od 3 sata nakon rastvaranja. Hemijska i fizička stabilnost dokazana je tokom 3 sata na temperaturi do 25°C.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi nižoj od 30°C. Ne zamrzavati.

## 6.5 Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja

BENEFIX 250IU, 500IU, 1000IU prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

BENEFIX 250 IU, 500 IU, 1000 IU praška u bočici volumena 10 ml (staklo tip I) s čepom (hlorobutil) i "flip-off" zaštitnim poklopcem (aluminijum) i 5 ml bistrog, bezbojnog rastvarača u napunjenoj šprici (staklo tip I) s čepom klipa (bromobutil) i zatvaračem vrha (bromobutil) i sterilni adapter za bočicu za rekonstituciju, sterilni set za infuziju, dvije vate natopljene alkoholom, flaster i gaza.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja

BeneFIX se primjenjuje injekcijom u venu nakon rastvaranja liofiliziranog praška za injekciju s priloženim rastvaračem (0,234% w/v rastvor natrijum hlorida) u napunjenoj šprici (pogledati i odjeljak 3 Uputstva za pacijenta za upute o rekonstituciji).

Nakon rastvaranja, BeneFIX sadrži polisorbit 80, za koji je poznato da povećava brzinu izdvajanja di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP) iz polivinilhlorida (PVC). To treba imati na umu tokom pripreme i primjene lijeka BeneFIX. Potrebno je pažljivo se pridržavati preporuka iz odjeljka 4.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se odložiti u skladu s lokalnim propisima.

Budući da upotreba lijeka BeneFIX kontinuiranom infuzijom nije procijenjena, BeneFIX se ne smije miješati s infuzijskim otopinama niti davati putem dripa.

## 6.7 Način izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

## 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Pfizer Inc

66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, SAD

### Proizvođač gotovog lijeka

Wyeth Farma, S.A.

Autovía del Norte A-1 Km 23., Desvio Algete, Km 1  
28700 San Sebastian de los Reyes, Madrid, Spain

### Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Pfizer BH d.o.o

Fra Anđela Zvizdovica 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

## 8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

BeneFIX, 250IU/bočica, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 04-07.3-2-11812/23 od 03.09.2024.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**3.9.2024.**

BeneFIX, 500IU/bočica, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 04-07.3-2-11813/23 od 03.09.2024.  
BeneFIX, 1000IU/bočica, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 04-07.3-2-11814/23 od  
03.09.2024. godine

**Datum posljednje revizije teksta**  
03.09.2024. godine

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**3.9.2024.**