

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E. Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX). Nach der Rekonstitution mit den mitgelieferten 5 ml (0,234 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion enthält jeder Milliliter der Lösung etwa 50 I.E. Nonacog alfa.

Die Aktivität (I.E.) wird anhand eines Ein-Stufen-Tests gemäß Europäischer Pharmakopöe bestimmt. Die spezifische Aktivität von BeneFIX beträgt mindestens 200 I.E./mg Protein.

BeneFIX enthält den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX (INN = Nonacog alfa). Nonacog alfa ist ein gereinigtes einkettiges Protein mit 415 Aminosäuren. Die primäre Aminosäuresequenz ist vergleichbar mit der allelischen Form Ala<sup>148</sup> des aus Plasma hergestellten Faktors IX. Einige posttranslationale Modifikationen des rekombinanten Moleküls unterscheiden sich von denen des aus Plasma hergestellten Moleküls. Der rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX ist ein Glykoprotein, das von gentechnisch veränderten Säugetierzellen (Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters [CHO]) sezerniert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Weißes/ nahezu weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Mangel an Faktor IX)

BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

#### Überwachung der Behandlung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor IX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss für unter- oder übergewichtige Patienten unter Umständen angepasst werden. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mittels einer Gerinnungsanalyse (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor-IX-Aktivität in Blutproben des Patienten können die Ergebnisse der Faktor-IX-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom

verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Dies ist besonders dann wichtig, wenn das Labor und/ oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

### Dosierung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, von Ort und Ausmaß der Blutung und vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Die Zahl der verabreichten Faktor-IX-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.), entsprechend dem aktuellen WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte, angegeben. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor-IX-Aktivität entspricht der Menge an Faktor IX in 1 ml normalem menschlichen Plasma.

### Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an BeneFIX kann auf Grundlage der Beobachtung erfolgen, dass 1 Einheit der Faktor-IX-Aktivität pro kg Körpergewicht bei Patienten  $\geq 12$  Jahre den Spiegel an zirkulierendem Faktor IX durchschnittlich um ca. 0,8 I.E./dl (Streubreite: 0,4 bis 1,4 I.E./dl) erhöht (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die benötigte Dosis wird unter Verwendung der nachfolgenden Formel bestimmt:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche Faktor-IX-} \\ \text{Einheiten (I.E.)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Körpergewicht} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{erwünschter Faktor-IX-} \\ \text{Anstieg (\%)} \text{ oder} \\ \text{(I.E./dl)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{reziproke} \\ \text{beobachtete} \\ \text{Recovery} \end{array}$$

Beispiel: Für eine Recovery von 0,8 I.E./dl lautet die Formel:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche Faktor-IX-} \\ \text{Einheiten (I.E.)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Körpergewicht} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{erwünschter Faktor-IX-} \\ \text{Anstieg (\%)} \text{ oder} \\ \text{(I.E./dl)} \end{array} \times 1,3 \text{ I.E./kg}$$

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten.

Im Falle folgender hämorrhagischer Ereignisse darf die Faktor-IX-Aktivität im angegebenen Zeitraum nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätsspiegel (in % des Normalwerts oder in I.E./dl) fallen. Folgende Tabelle kann als Richtlinie für Blutungsepisoden und chirurgische Eingriffe verwendet werden:

<b>Grad der Blutung/ Operationsart</b>	<b>Benötigter Faktor-IX-Spiegel (in % oder I.E./dl)</b>	<b>Dosierungshäufigkeit (Stunden)/Therapiedauer (Tage)</b>
<b>Blutung</b>		
Frühe Gelenks-, Muskel- oder orale Blutung	20 bis 40	Alle 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung, angezeigt durch Schmerzen, gestillt oder eine Wundheilung erreicht ist.
Mittelschwere Gelenks- oder Muskelblutung, Hämatome	30 bis 60	Die Infusion alle 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder mehr wiederholen, bis Schmerzen und akute Funktionseinschränkungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 bis 100	Die Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patient außer Gefahr ist.
<b>Chirurgische Eingriffe</b>		
Kleine, einschließlich Zahnextraktion	30 bis 60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
Große	80 bis 100 (prä- und postoperativ)	Die Infusion bis zur adäquaten Wundheilung alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, danach die Therapie für mindestens 7 weitere Tage fortsetzen, um eine Faktor-IX-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten.

### Prophylaxe

BeneFIX kann zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B verabreicht werden. In einer klinischen Studie wurde zur routinemäßigen Sekundärprophylaxe bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden (previously treated patients; PTPs), eine durchschnittliche Dosis von 40 I.E./kg (Bereich: 13 bis 78 I.E./kg) in 3- bis 4-tägigem Abstand verabreicht.

In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Kinder und Jugendliche

Es gibt für Kinder im Alter unter 6 Jahren in begrenztem Umfang Daten zur Bedarfsbehandlung und Behandlung bei chirurgischen Eingriffen mit BeneFIX.

Die mittlere Prophylaxedosis ( $\pm$  Standardabweichung) betrug 63,7 ( $\pm$  19,1) I.E./kg verabreicht in 3- bis 7-tägigem Abstand. Bei jüngeren Patienten können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Der Faktor-IX-Verbrauch zur Routineprophylaxe betrug bei den 22 auswertbaren Patienten pro Jahr 4.607 ( $\pm$  1.849) I.E./kg bzw. monatlich 378 ( $\pm$  152) I.E./kg.

Entsprechend der klinischen Indikation müssen sowohl die Faktor-IX-Aktivität im Plasma als auch die pharmakokinetischen Parameter, wie z. B. Recovery und Halbwertszeit, gründlich überwacht werden, um die Dosierung je nach Bedarf anzupassen. Wenn wiederholt Dosen  $>$  100 I.E./kg während der Routineprophylaxe oder der Behandlung benötigt wurden, sollte ein Wechsel zu einem anderen Faktor-IX-Produkt in Erwägung gezogen werden.

### Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit BeneFIX war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen, um feststellen zu können, ob diese Patienten anders auf die Behandlung reagieren als jüngere Patienten. Wie bei allen Patienten, die mit BeneFIX behandelt werden, sollte die Dosis auch bei älteren Patienten individuell angepasst werden.

### Art der Anwendung

BeneFIX wird nach Auflösen des lyophilisierten Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit einer sterilen 0,234%igen Natriumchlorid-Lösung intravenös verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

BeneFIX muss langsam injiziert werden. In den meisten Fällen wurde eine Injektionsrate von 4 ml pro Minute verwendet. Die Injektionsrate sollte so gewählt werden, wie sie für den Patienten angenehm ist.

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung von BeneFIX sollte die Infusionsgeschwindigkeit herabgesetzt oder die Infusion abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze

Es liegen Berichte vor über Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze während der Verabreichung von BeneFIX. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Berichten beobachtet. Um die Möglichkeit einer Agglutination zu minimieren ist es wichtig, die Blutmenge, die in das Infusionsbesteck gelangt, zu begrenzen. Es darf kein Blut in die Spritze gelangen. Wenn eine Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder in der Spritze bemerkt wird, muss das gesamte Material (Schlauchsystem, Spritze, BeneFIX-Lösung) verworfen und der Verabreichungsvorgang mit einer neuen Packung wiederholt werden.

### Kontinuierliche Infusion

Die Anwendung als kontinuierliche Infusion ist nicht zugelassen und wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Überempfindlichkeit

Es können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen mit BeneFIX auftreten. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Es wurden bei Faktor-IX-Produkten, einschließlich BeneFIX, potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie bei Anzeichen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels abbrechen und sich an ihren Arzt wenden. Sie sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, darunter Atembeschwerden, Kurzatmigkeit, Schwellung, Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Engegefühl im Brustbereich, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Stenoseatmung, Blutdruckabfall, verschwommenes Sehen und Anaphylaxie.

In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie. Bei Schock muss die Behandlung nach den aktuellen medizinischen Leitlinien zur Schocktherapie erfolgen. Im Falle von schweren allergischen Reaktionen sollten alternative hämostatische Maßnahmen ergriffen werden.

#### Hemmkörper

Bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden (previously treated patients; PTPs), werden gelegentlich Hemmkörper nachgewiesen. Da ein mit BeneFIX behandelter PTP während der klinischen Studien einen klinisch relevanten Hemmkörper niedrigen Titers entwickelte und da zur Antigenität des rekombinanten Faktor IX noch wenig Erfahrungswerte vorliegen, müssen Patienten, die mit BeneFIX behandelt werden, sorgfältig auf die Bildung von Faktor-IX-Hemmkörpern hin überwacht werden. Für diese Hemmkörper muss unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren eine Titration in Bethesda-Einheiten (B.U.) durchgeführt werden.

In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen berichtet. Deshalb sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf die Anwesenheit eines Hemmkörpers untersucht werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxierisiko bei fortgesetzter Faktor-IX-Behandlung aufweisen können. Vorläufige Informationen weisen auf eine mögliche Beziehung zwischen dem Vorliegen größerer Deletionsmutationen innerhalb des Faktor-IX-Gens eines Patienten und einem gesteigerten Risiko einer Hemmkörperbildung und einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion hin. Patienten, bei denen größere Deletionsmutationen innerhalb des Faktor-IX-Gens bekannt sind, sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome akuter Überempfindlichkeitsreaktionen hin überwacht werden, insbesondere während der Frühphase der erstmaligen Exposition an das Produkt.

Aufgrund des Risikos von allergischen Reaktionen auf Faktor-IX-Konzentrate sollte die initiale Gabe von Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter klinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie von allergischen Reaktionen erfolgen kann.

#### Thrombotische Ereignisse

Obwohl BeneFIX nur Faktor IX enthält, muss das Risiko einer Thrombosebildung und einer Verbrauchskoagulopathie (DIC) berücksichtigt werden. Da bei Verwendung von Faktor-IX-Komplex-Konzentraten in der Vergangenheit thromboembolische Komplikationen beobachtet wurden, können Produkte, die Faktor IX enthalten, eine potenzielle Gefährdung für Patienten darstellen, die Anzeichen einer Fibrinolyse aufweisen oder an Verbrauchskoagulopathie (DIC) leiden. Wegen des möglichen Risikos thromboembolischer Komplikationen ist bei Patienten mit Lebererkrankungen, bei frisch operierten Patienten, bei Neugeborenen und bei Patienten, bei denen das Risiko thrombotischer Ereignisse oder einer Verbrauchskoagulopathie besteht, eine klinische Beobachtung mit geeigneten biologischen Testverfahren erforderlich, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In den genannten Fällen muss der Nutzen einer Behandlung mit BeneFIX gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von BeneFIX als kontinuierliche Infusion sind nicht belegt (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8). Nach Markteinführung gab es Berichte über das Auftreten von Thrombosen, einschließlich des lebensbedrohlichen Vena-cava-superior-Syndroms (SVC-Syndrom) bei kritisch kranken Neugeborenen, die eine kontinuierliche Infusion von BeneFIX über einen zentralvenösen Katheter erhielten (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor IX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

#### Nephrotisches Syndrom

Es liegen Berichte über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranzinduktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen

Reaktionen in der Anamnese vor. Sicherheit und Wirksamkeit von BeneFIX zur Immuntoleranzinduktion wurden nicht nachgewiesen.

#### Besondere Populationen

Zur Behandlung von Patienten, die zuvor noch nicht mit Faktor-IX-Präparaten behandelt wurden (previously untreated patients; PUPs), liegen keine ausreichenden Ergebnisse aus klinischen Studien mit BeneFIX vor.

#### Dokumentation der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von BeneFIX an einen Patienten den Namen des Produkts und die Chargennummer zu dokumentieren, damit ein Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels hergestellt werden kann. Patienten können eines der abziehbaren Etiketten von der Durchstechflasche zur Dokumentation der Chargennummer in ihr Tagebuch kleben oder zur Meldung von Nebenwirkungen nutzen.

### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Blutgerinnungsfaktor-IX-(rDNA)-Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit Faktor-IX-Produkten durchgeführt. Wegen des seltenen Auftretens von Hämophilie B bei Frauen gibt es keine Erfahrung zur Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit. Deshalb sollte Faktor IX in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Die Wirkung von BeneFIX auf die Fruchtbarkeit ist nicht untersucht worden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

BeneFIX hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen und Stenoseatmung) wurden beobachtet und können in manchen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen. In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie und traten in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern auf (siehe auch Abschnitt 4.4). Es liegen Berichte vor über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranzinduktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen Reaktionen in der Anamnese.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln. Bei Auftreten solcher Hemmkörper kann sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In solchen Fällen wird die Kontaktaufnahme mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum empfohlen.

Es besteht ein potenzielles Risiko für thromboembolische Ereignisse nach der Verabreichung von Faktor-IX-Produkten, siehe Abschnitt 4.4.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred-Term-Level). Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bewertet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In der Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien mit Patienten berichtet wurden, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt worden waren, und solche, die bei der Anwendung nach der Markteinführung identifiziert wurden. Die Häufigkeiten basieren auf Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die in gepoolten klinischen Studien mit 224 Teilnehmern bei der Behandlung auftraten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigender Schwere angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Häufig <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Gelegentlich <math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zellulitis an der Infusionsstelle <sup>a</sup>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Faktor-IX-Hemmung <sup>b</sup>	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit <sup>c</sup>		Anaphylaktische Reaktion*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz <sup>d</sup>	Schwindelgefühl; Geschmacksstörung	Somnolenz; Tremor	
Augenerkrankungen			Sehstörungen <sup>e</sup>	
Herzkrankungen			Tachykardie <sup>f</sup>	
Gefäßerkrankungen		Phlebitis; Hitzegefühl <sup>g</sup>	Hypotonie <sup>h</sup>	Vena-cava-superior-Syndrom <sup>i,*</sup> ; tiefe Venenthrombose*; Thrombose*; Thrombophlebitis*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten <sup>i</sup>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen; Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag <sup>k</sup> ; Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Niereninfarkt <sup>l</sup>	



<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig ≥ 1/10</b>	<b>Häufig ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Gelegentlich ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Brustkorb- beschwerden <sup>o</sup> ; Reaktion an der Infusionsstelle <sup>n</sup> ; Schmerzen an der Infusionsstelle <sup>m</sup>		Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie*
Untersuchungen				Unzureichende Faktor-IX-Recovery <sup>p, *</sup>
<p>* Nebenwirkung nach Markteinführung identifiziert</p> <p><sup>a</sup> einschließlich Zellulitis</p> <p><sup>b</sup> transiente Bildung niedrigtitriger Hemmkörper</p> <p><sup>c</sup> einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit, Angioödem, Bronchospasmus, Stenoseatmung, Dyspnoe und Laryngospasmus</p> <p><sup>d</sup> einschließlich Migräne, Sinuskopfschmerz</p> <p><sup>e</sup> einschließlich szintillierendes Skotom und verschwommenes Sehen</p> <p><sup>f</sup> einschließlich erhöhte Herzfrequenz, Sinustachykardie</p> <p><sup>g</sup> einschließlich Hitzewallung, Wärmegefühl, warme Haut</p> <p><sup>h</sup> einschließlich erniedrigter Blutdruck</p> <p><sup>i</sup> Vena-cava-superior-Syndrom (SVC-Syndrom) bei Neugeborenen in kritischem Zustand während der Verabreichung einer kontinuierlichen Infusion von BeneFIX durch einen Zentralvenenkatheter</p> <p><sup>j</sup> einschließlich Husten mit Auswurf</p> <p><sup>k</sup> einschließlich makulöser, papulöser oder makulo-papulöser Ausschlag</p> <p><sup>l</sup> entwickelt bei einem Hepatitis-C-Antikörper-positivem Patienten 12 Tage nach einer wegen einer Blutung gegebenen BeneFIX-Dosis.</p> <p><sup>m</sup> einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Infusionsstelle</p> <p><sup>n</sup> einschließlich Juckreiz an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle</p> <p><sup>o</sup> einschließlich Brustkorbschmerz, Brustenge</p> <p><sup>p</sup> Wurde so gemeldet. Es wurde kein Preferred Term aus der MedDRA-Datenbank 17.1 abgerufen.</p>				

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Überempfindlichkeits-/ allergische Reaktionen

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung von BeneFIX siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

### Entwicklung von Hemmkörpern

Bei 1 von 65 mit BeneFIX behandelten Patienten (darunter 9 Patienten, die nur an der Chirurgiestudie teilnahmen), die zuvor Plasmaprodukte erhalten hatten, wurde ein klinisch relevanter niedrigtitriger Hemmkörper nachgewiesen. Bei diesem Patienten konnte die Behandlung mit BeneFIX fortgesetzt werden, ohne dass ein Anstieg des Hemmkörpertiters gegenüber den anamnestischen Werten oder anaphylaktische Reaktionen festgestellt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Allergische Reaktionen könnten bei Kindern häufiger auftreten als bei Erwachsenen.

Es gibt keine ausreichenden Daten, um Informationen über das Auftreten von Hemmkörpern bei PUPs zur Verfügung stellen zu können (siehe auch Abschnitt 5.1).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung in Zusammenhang mit rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Produkten berichtet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagischer Blutgerinnungsfaktor IX  
ATC-Code: B02BD09

#### Wirkmechanismus

BeneFIX enthält den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX (Nonacog alfa). Bei dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX handelt es sich um ein einkettiges Glykoprotein mit einer relativen Molekülmasse von ca. 55.000 Dalton, das zur Familie der Serinproteasen der Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnungsfaktoren gehört. Der rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX ist ein rekombinantes therapeutisches Protein, dessen strukturelle und funktionelle Eigenschaften mit denen des endogenen Faktor IX vergleichbar sind. Faktor IX wird durch einen Komplex aus Faktor VII und Gewebefaktor auf exogenem Weg (extrinsisches System) sowie durch Faktor XIa auf endogenem Weg (intrinsisches System) aktiviert. Der aktivierte Faktor IX aktiviert in Verbindung mit dem aktivierten Faktor VIII den Faktor X. Dies führt zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das dann Fibrinogen in Fibrin umsetzt. Damit wird die Blutgerinnung (Gerinnungsbildung) ermöglicht. Die Aktivität des Faktors IX ist bei Hämophilie B entweder nicht vorhanden oder aber stark vermindert. Eine Substitutionstherapie kann erforderlich sein.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische hereditäre Blutgerinnungsstörung aufgrund eines verminderten Faktor-IX-Spiegels, die, entweder spontan oder aufgrund eines Unfalls oder chirurgischen Eingriffs, zu einer profusen Blutung in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen führt. Da bei Substitutionstherapie der Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht wird, werden eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und eine Abnahme der Blutungstendenz möglich.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeitsanalyse in Studie 3090A1-301-WW basierte auf 22 auswertbaren pädiatrischen Patienten, die ein Prophylaxeregime erhielten, darunter 4 Patienten, die nach kurzer Zeit der Bedarfsbehandlung zur Prophylaxebehandlung wechselten. 2 Patienten unterzogen sich operativen Eingriffen (Beschneidung und Einsatz eines Portkatheters). Die Sicherheitsanalyse von 25 auswertbaren Patienten zeigte ein erwartungsgemäßes Sicherheitsprofil. Das einzige dokumentierte schwerwiegende Ereignis, welches mit BeneFIX im Zusammenhang stand, wurde bei dem einzigen eingeschlossenen PUP berichtet, bei dem Überempfindlichkeit und Entwicklung von Hemmkörpern auftrat.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Infusion von BeneFIX in 56 PTP-Patienten (Ausgangswerte) mit Hämophilie B zeigte eine In-vivo-Recovery von 15 bis 62 % (Mittelwert:  $33,7 \pm 10,3$  %). Eine Internationale Einheit BeneFIX zeigte einen mittleren Anstieg von 0,75 I.E./dl (Streuung: 0,3 bis 1,4 I.E./dl) des Spiegels des im Blut zirkulierenden Faktor IX. Die biologische Halbwertszeit liegt zwischen 11 und 36 Stunden (Mittelwert:  $19,3 \pm 5,0$  Stunden).

Für einen Teil der 56 Patienten liegen Werte vom Ausgangszeitpunkt bis hin zu 24 Monaten vor. Die pharmakokinetischen Daten für diese Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

**Tabelle 1: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter der Aktivität von BeneFIX bei vorbehandelten Patienten (nach Monaten).**

Parameter	Monat	n	Mittelwert	Median	SA	Bereich	95%-KI
Recovery (%)	0	56	33,7	31,5	10,31	15,3 bis 62,2	30,9, 36,4
	6	53	31,8	31,0	9,04	15,3 bis 56,7	29,4, 34,3
	12	50	31,3	30,5	8,75	16,2 bis 53,1	28,8, 33,7
	18	47	30,7	28,9	9,24	12,6 bis 62,1	28,0, 33,5
	24	47	31,0	30,6	8,80	16,2 bis 59,4	28,4, 33,6
F-IX-Anstieg (I.E./dl pro I.E./kg)	0	56	0,75	0,70	0,23	0,34 bis 1,38	0,69, 0,81
	6	53	0,71	0,69	0,20	0,34 bis 1,26	0,65, 0,76
	12	50	0,70	0,68	0,19	0,36 bis 1,18	0,64, 0,75
	18	47	0,68	0,64	0,21	0,28 bis 1,38	0,62, 0,74
	24	47	0,69	0,68	0,20	0,36 bis 1,32	0,63, 0,75
Eliminationshalbwertszeit (h)	0	56	19,3	19,1	4,97	11,1 bis 36,4	18,0, 20,7
	6	53	19,8	18,2	6,26	9,6 bis 38,2	18,1, 21,6
	12	49	18,5	16,6	5,89	10,6 bis 33,7	16,8, 20,2
	18	46	18,9	16,3	7,02	10,7 bis 38,3	16,8, 21,0
	24	45	18,9	17,3	6,84	10,9 bis 42,2	16,8, 20,9
AUC <sub>0-∞</sub> (I.E. × h/dl)	0	56	619,8	605,2	155,7	366,5 bis 1.072,6	578,1, 661,5
	6	53	579,8	562,2	146,1	330,9 bis 900,1	539,5, 620,1
	12	49	575,7	566,0	151,0	290,3 bis 1.080,8	532,4, 619,1
	18	46	561,8	560,9	155,6	254,5 bis 940,8	515,7, 608,0
	24	45	577,6	551,7	154,7	284,1 bis 1.045,4	531,1, 624,1
Halbwertszeit Anfangsphase (h)	0	54	2,0	1,5	1,60	0,07 bis 5,73	1,6, 2,5
	6	52	2,3	1,0	2,62	0,12 bis 9,98	1,5, 3,0
	12	48	2,2	1,2	2,70	0,13 bis 14,34	1,5, 3,0
	18	44	2,0	1,3	1,94	0,13 bis 6,21	1,4, 2,6
	24	43	1,8	0,78	2,07	0,11 bis 7,43	1,1, 2,4
Clearance (ml/h/kg)	0	56	8,4	8,2	2,01	4,66 bis 13,64	7,86, 8,94
	6	53	9,2	8,9	2,48	5,55 bis 15,11	8,53, 9,89
	12	49	9,3	8,8	2,53	4,63 bis 17,22	8,56, 10,01
	18	46	9,6	8,9	2,85	5,31 bis 19,65	8,78, 10,47
	24	45	9,2	9,1	2,40	4,78 bis 17,60	8,52, 9,96
MRT (h)	0	56	26,0	25,8	6,07	15,81 bis 46,09	24,35, 27,60
	6	53	25,6	25,3	5,68	13,44 bis 42,26	24,01, 27,15
	12	49	24,6	22,2	6,47	14,83 bis 38,75	22,75, 26,47
	18	46	24,7	22,7	7,40	15,30 bis 50,75	22,55, 26,94
	24	45	25,1	23,9	6,94	15,65 bis 47,52	23,00, 27,17

Die Ergebnisse schließen einen Patienten, bei dem nach 9 Monaten das Auftreten eines Inhibitors beobachtet wurde, aus.

AUC<sub>0 bis ∞</sub> = Fläche unter dem Zeitverlauf der Plasmakonzentration (*Area Under the Curve*)

MRT = Mittlere Verweildauer (*Mean Residence Time*)

SA = Standardabweichung

KI = Konfidenzintervall

Es wurde ein populationskinetisches Modell entwickelt, welches gesammelte Daten von 73 Patienten im Alter von 7 Monaten bis 60 Jahren verwendet. Tabelle 2 zeigt die mittels des finalen 2-Kompartiment-Modells geschätzten Parameter. Bei Säuglingen und Kindern fanden sich eine höhere Clearance, ein größeres Verteilungsvolumen, eine kürzere Halbwertszeit und eine niedrigere Recovery als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Aufgrund fehlender Messpunkte bei pädiatrischen Patienten < 6 Jahre jenseits von 24 Stunden ist die terminale Phase nicht eindeutig beschrieben.

<b>Tabelle 2: Mittelwert ± Standardabweichung der pharmakokinetischen Parameter basierend auf individuellen Bayes-Schätzungen aus einer Populationskinetik</b>					
Altersgruppe (Jahre)	Säuglinge (< 2)	Kinder (2 bis < 6)	Kinder (6 bis < 12)	Jugendliche (12 bis < 18)	Erwachsene (18 bis 60)
Anzahl Patienten	7	16	1	19	30
Clearance (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
Eliminationshalbwertszeit (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Faktor-IX-Anstieg (I.E./dl pro I.E./kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

Im Vergleich zu plasmatischem Faktor IX war die Recovery von BeneFIX um 28 % niedriger. Pharmakokinetische Parameter von BeneFIX nach intravenöser Einzel- und Mehrfachdosis wurden auch bei verschiedenen Tierarten bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter, die aus vergleichenden Studien von BeneFIX und plasmatischem Faktor IX erhalten wurden, waren mit denen aus Humanstudien vergleichbar. Strukturunterschiede zwischen BeneFIX und plasmatischem Faktor IX scheinen zu unterschiedlicher Recovery im Vergleich zum plasmatischen Faktor IX beizutragen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen auf der Basis konventioneller Genotoxizitätsstudien kein spezifisches Risiko für den Menschen.

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität, zur Beeinträchtigung der Fertilität oder zur fetalen Entwicklung durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Sucrose

Glycin

L-Histidin

Polysorbat 80

#### Lösungsmittel

Natriumchlorid-Lösung

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es sollte nur das beige packte Infusionsset verwendet werden. Behandlungsfehler können als Folge einer Adsorption des humanen Blutgerinnungsfaktor IX an der inneren Oberfläche einiger Infusionsbestecke auftreten.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Das rekonstituierte Produkt enthält kein Konservierungsmittel und sollte sofort, jedoch nicht später als 3 Stunden nach Rekonstitution, angewendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 3 Stunden bei Temperaturen bis 25 °C nachgewiesen.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

250 I.E. Pulver in einer 10-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen (Chlorbutyl) und einem „Flip-off“-Deckel (Aluminium) und 5 ml klares, farbloses Lösungsmittel in einer vorgefüllten Spritze (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen für den Kolben (Brombutyl), einer Spritzenkappe (Brombutyl) und einem sterilen Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel zur Rekonstitution, einem sterilen Infusionsset, zwei Alkoholtupfern, einem Heftpflaster und einem Tupfer aus Verbandmull.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nach dem Auflösen des lyophilisierten Pulvers zur Injektion mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (0,234 % w/v Natriumchlorid-Lösung) aus der Fertigspritze wird BeneFIX als intravenöse Infusion verabreicht (für Anleitungen zur Rekonstitution siehe auch Abschnitt 3 der Packungsbeilage).

Nach dem Auflösen enthält BeneFIX Polysorbat 80, das bekanntermaßen die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöht. Dies ist bei der Zubereitung und Verabreichung von BeneFIX zu beachten. Es ist wichtig, dass die Anwendungsempfehlungen in Abschnitt 4.2 genau eingehalten werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Da die Anwendung von BeneFIX als kontinuierliche Infusion nicht untersucht wurde, sollte BeneFIX nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt oder als Tropfinfusion gegeben werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/97/047/004

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E. Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX). Nach der Rekonstitution mit den mitgelieferten 5 ml (0,234 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion enthält jeder Milliliter der Lösung etwa 100 I.E. Nonacog alfa.

Die Aktivität (I.E.) wird anhand eines Ein-Stufen-Tests gemäß Europäischer Pharmakopöe bestimmt. Die spezifische Aktivität von BeneFIX beträgt mindestens 200 I.E./mg Protein.

BeneFIX enthält den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX (INN = Nonacog alfa). Nonacog alfa ist ein gereinigtes einkettiges Protein mit 415 Aminosäuren. Die primäre Aminosäuresequenz ist vergleichbar mit der allelischen Form Ala<sup>148</sup> des aus Plasma hergestellten Faktors IX. Einige posttranslationale Modifikationen des rekombinanten Moleküls unterscheiden sich von denen des aus Plasma hergestellten Moleküls. Der rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX ist ein Glykoprotein, das von gentechnisch veränderten Säugetierzellen (Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters [CHO]) sezerniert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Weißes/ nahezu weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Mangel an Faktor IX)

BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

#### Überwachung der Behandlung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor IX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss für unter- oder übergewichtige Patienten unter Umständen angepasst werden. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mittels einer Gerinnungsanalyse (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor-IX-Aktivität in Blutproben des Patienten können die Ergebnisse der Faktor-IX-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom

verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Dies ist besonders dann wichtig, wenn das Labor und/ oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

### Dosierung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, von Ort und Ausmaß der Blutung und vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Die Zahl der verabreichten Faktor-IX-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.), entsprechend dem aktuellen WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte, angegeben. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor-IX-Aktivität entspricht der Menge an Faktor IX in 1 ml normalem menschlichen Plasma.

### Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an BeneFIX kann auf Grundlage der Beobachtung erfolgen, dass 1 Einheit der Faktor-IX-Aktivität pro kg Körpergewicht bei Patienten  $\geq 12$  Jahre den Spiegel an zirkulierendem Faktor IX durchschnittlich um ca. 0,8 I.E./dl (Streubreite: 0,4 bis 1,4 I.E./dl) erhöht (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die benötigte Dosis wird unter Verwendung der nachfolgenden Formel bestimmt:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche Faktor-IX-} \\ \text{Einheiten (I.E.)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Körpergewicht} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{erwünschter Faktor-IX-} \\ \text{Anstieg (\%)} \text{ oder} \\ \text{(I.E./dl)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{reziproke} \\ \text{beobachtete} \\ \text{Recovery} \end{array}$$

Beispiel: Für eine Recovery von 0,8 I.E./dl lautet die Formel:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche Faktor-IX-} \\ \text{Einheiten (I.E.)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Körpergewicht} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{erwünschter Faktor-IX-} \\ \text{Anstieg (\%)} \text{ oder} \\ \text{(I.E./dl)} \end{array} \times 1,3 \text{ I.E./kg}$$

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten.

Im Falle folgender hämorrhagischer Ereignisse darf die Faktor-IX-Aktivität im angegebenen Zeitraum nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätsspiegel (in % des Normalwerts oder in I.E./dl) fallen. Folgende Tabelle kann als Richtlinie für Blutungsepisoden und chirurgische Eingriffe verwendet werden:



<b>Grad der Blutung/ Operationsart</b>	<b>Benötigter Faktor-IX-Spiegel (in % oder I.E./dl)</b>	<b>Dosierungshäufigkeit (Stunden)/Therapiedauer (Tage)</b>
<b>Blutung</b>		
Frühe Gelenks-, Muskel- oder orale Blutung	20 bis 40	Alle 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung, angezeigt durch Schmerzen, gestillt oder eine Wundheilung erreicht ist.
Mittelschwere Gelenks- oder Muskelblutung, Hämatome	30 bis 60	Die Infusion alle 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder mehr wiederholen, bis Schmerzen und akute Funktionseinschränkungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 bis 100	Die Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patient außer Gefahr ist.
<b>Chirurgische Eingriffe</b>		
Kleine, einschließlich Zahnextraktion	30 bis 60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
Große	80 bis 100 (prä- und postoperativ)	Die Infusion bis zur adäquaten Wundheilung alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, danach die Therapie für mindestens 7 weitere Tage fortsetzen, um eine Faktor-IX-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten.

### Prophylaxe

BeneFIX kann zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B verabreicht werden. In einer klinischen Studie wurde zur routinemäßigen Sekundärprophylaxe bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden (previously treated patients; PTPs), eine durchschnittliche Dosis von 40 I.E./kg (Bereich: 13 bis 78 I.E./kg) in 3- bis 4-tägigem Abstand verabreicht.

In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Kinder und Jugendliche

Es gibt für Kinder im Alter unter 6 Jahren in begrenztem Umfang Daten zur Bedarfsbehandlung und Behandlung bei chirurgischen Eingriffen mit BeneFIX.

Die mittlere Prophylaxedosis ( $\pm$  Standardabweichung) betrug 63,7 ( $\pm$  19,1) I.E./kg verabreicht in 3- bis 7-tägigem Abstand. Bei jüngeren Patienten können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Der Faktor-IX-Verbrauch zur Routineprophylaxe betrug bei den 22 auswertbaren Patienten pro Jahr 4.607 ( $\pm$  1.849) I.E./kg bzw. monatlich 378 ( $\pm$  152) I.E./kg.

Entsprechend der klinischen Indikation müssen sowohl die Faktor-IX-Aktivität im Plasma als auch die pharmakokinetischen Parameter, wie z. B. Recovery und Halbwertszeit, gründlich überwacht werden, um die Dosierung je nach Bedarf anzupassen. Wenn wiederholt Dosen  $>$  100 I.E./kg während der Routineprophylaxe oder der Behandlung benötigt wurden, sollte ein Wechsel zu einem anderen Faktor-IX-Produkt in Erwägung gezogen werden.

### Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit BeneFIX war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen, um feststellen zu können, ob diese Patienten anders auf die Behandlung reagieren als jüngere Patienten. Wie bei allen Patienten, die mit BeneFIX behandelt werden, sollte die Dosis auch bei älteren Patienten individuell angepasst werden.

### Art der Anwendung

BeneFIX wird nach Auflösen des lyophilisierten Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit einer sterilen 0,234%igen Natriumchlorid-Lösung intravenös verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

BeneFIX muss langsam injiziert werden. In den meisten Fällen wurde eine Injektionsrate von 4 ml pro Minute verwendet. Die Injektionsrate sollte so gewählt werden, wie sie für den Patienten angenehm ist.

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung von BeneFIX sollte die Infusionsgeschwindigkeit herabgesetzt oder die Infusion abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze

Es liegen Berichte vor über Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze während der Verabreichung von BeneFIX. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Berichten beobachtet. Um die Möglichkeit einer Agglutination zu minimieren ist es wichtig, die Blutmenge, die in das Infusionsbesteck gelangt, zu begrenzen. Es darf kein Blut in die Spritze gelangen. Wenn eine Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder in der Spritze bemerkt wird, muss das gesamte Material (Schlauchsystem, Spritze, BeneFIX-Lösung) verworfen und der Verabreichungsvorgang mit einer neuen Packung wiederholt werden.

### Kontinuierliche Infusion

Die Anwendung als kontinuierliche Infusion ist nicht zugelassen und wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Überempfindlichkeit

Es können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen mit BeneFIX auftreten. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Es wurden bei Faktor-IX-Produkten, einschließlich BeneFIX, potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie bei Anzeichen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels abbrechen und sich an ihren Arzt wenden. Sie sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, darunter Atembeschwerden, Kurzatmigkeit, Schwellung, Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Engegefühl im Brustbereich, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Stenoseatmung, Blutdruckabfall, verschwommenes Sehen und Anaphylaxie.

In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie. Bei Schock muss die Behandlung nach den aktuellen medizinischen Leitlinien zur Schocktherapie erfolgen. Im Falle von schweren allergischen Reaktionen sollten alternative hämostatische Maßnahmen ergriffen werden.

#### Hemmkörper

Bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden (previously treated patients; PTPs), werden gelegentlich Hemmkörper nachgewiesen. Da ein mit BeneFIX behandelter PTP während der klinischen Studien einen klinisch relevanten Hemmkörper niedrigen Titers entwickelte und da zur Antigenität des rekombinanten Faktor IX noch wenig Erfahrungswerte vorliegen, müssen Patienten, die mit BeneFIX behandelt werden, sorgfältig auf die Bildung von Faktor-IX-Hemmkörpern hin überwacht werden. Für diese Hemmkörper muss unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren eine Titration in Bethesda-Einheiten (B.U.) durchgeführt werden.

In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen berichtet. Deshalb sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf die Anwesenheit eines Hemmkörpers untersucht werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxierisiko bei fortgesetzter Faktor-IX-Behandlung aufweisen können. Vorläufige Informationen weisen auf eine mögliche Beziehung zwischen dem Vorliegen größerer Deletionsmutationen innerhalb des Faktor-IX-Gens eines Patienten und einem gesteigerten Risiko einer Hemmkörperbildung und einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion hin. Patienten, bei denen größere Deletionsmutationen innerhalb des Faktor-IX-Gens bekannt sind, sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome akuter Überempfindlichkeitsreaktionen hin überwacht werden, insbesondere während der Frühphase der erstmaligen Exposition an das Produkt.

Aufgrund des Risikos von allergischen Reaktionen auf Faktor-IX-Konzentrate sollte die initiale Gabe von Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter klinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie von allergischen Reaktionen erfolgen kann.

#### Thrombotische Ereignisse

Obwohl BeneFIX nur Faktor IX enthält, muss das Risiko einer Thrombosebildung und einer Verbrauchskoagulopathie (DIC) berücksichtigt werden. Da bei Verwendung von Faktor-IX-Komplex-Konzentraten in der Vergangenheit thromboembolische Komplikationen beobachtet wurden, können Produkte, die Faktor IX enthalten, eine potenzielle Gefährdung für Patienten darstellen, die Anzeichen einer Fibrinolyse aufweisen oder an Verbrauchskoagulopathie (DIC) leiden. Wegen des möglichen Risikos thromboembolischer Komplikationen ist bei Patienten mit Lebererkrankungen, bei frisch operierten Patienten, bei Neugeborenen und bei Patienten, bei denen das Risiko thrombotischer Ereignisse oder einer Verbrauchskoagulopathie besteht, eine klinische Beobachtung mit geeigneten biologischen Testverfahren erforderlich, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In den genannten Fällen muss der Nutzen einer Behandlung mit BeneFIX gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von BeneFIX als kontinuierliche Infusion sind nicht belegt (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8). Nach Markteinführung gab es Berichte über das Auftreten von Thrombosen, einschließlich des lebensbedrohlichen Vena-cava-superior-Syndroms (SVC-Syndrom) bei kritisch kranken Neugeborenen, die eine kontinuierliche Infusion von BeneFIX über einen zentralvenösen Katheter erhielten (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor IX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

#### Nephrotisches Syndrom

Es liegen Berichte über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranzinduktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen

Reaktionen in der Anamnese vor. Sicherheit und Wirksamkeit von BeneFIX zur Immuntoleranzinduktion wurden nicht nachgewiesen.

#### Besondere Populationen

Zur Behandlung von Patienten, die zuvor noch nicht mit Faktor-IX-Präparaten behandelt wurden (previously untreated patients; PUPs), liegen keine ausreichenden Ergebnisse aus klinischen Studien mit BeneFIX vor.

#### Dokumentation der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von BeneFIX an einen Patienten den Namen des Produkts und die Chargennummer zu dokumentieren, damit ein Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels hergestellt werden kann. Patienten können eines der abziehbaren Etiketten von der Durchstechflasche zur Dokumentation der Chargennummer in ihr Tagebuch kleben oder zur Meldung von Nebenwirkungen nutzen.

### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Blutgerinnungsfaktor-IX-(rDNA)-Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit Faktor-IX-Produkten durchgeführt. Wegen des seltenen Auftretens von Hämophilie B bei Frauen gibt es keine Erfahrung zur Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit. Deshalb sollte Faktor IX in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Die Wirkung von BeneFIX auf die Fruchtbarkeit ist nicht untersucht worden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

BeneFIX hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen und Stenoseatmung) wurden beobachtet und können in manchen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen. In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie und traten in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern auf (siehe auch Abschnitt 4.4). Es liegen Berichte vor über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranzinduktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen Reaktionen in der Anamnese.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln. Bei Auftreten solcher Hemmkörper kann sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In solchen Fällen wird die Kontaktaufnahme mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum empfohlen.

Es besteht ein potenzielles Risiko für thromboembolische Ereignisse nach der Verabreichung von Faktor-IX-Produkten, siehe Abschnitt 4.4.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred-Term-Level). Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bewertet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In der Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien mit Patienten berichtet wurden, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt worden waren, und solche, die bei der Anwendung nach der Markteinführung identifiziert wurden. Die Häufigkeiten basieren auf Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die in gepoolten klinischen Studien mit 224 Teilnehmern bei der Behandlung auftraten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigender Schwere angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Häufig <math>\geq 1/100,</math> <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Gelegentlich <math>\geq 1/1.000,</math> <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zellulitis an der Infusionsstelle <sup>a</sup>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Faktor-IX-Hemmung <sup>b</sup>	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit <sup>c</sup>		Anaphylaktische Reaktion*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz <sup>d</sup>	Schwindelgefühl; Geschmacksstörung	Somnolenz; Tremor	
Augenerkrankungen			Sehstörungen <sup>e</sup>	
Herzkrankungen			Tachykardie <sup>f</sup>	
Gefäßerkrankungen		Phlebitis; Hitzegefühl <sup>g</sup>	Hypotonie <sup>h</sup>	Vena-cava-superior-Syndrom <sup>i,*</sup> ; tiefe Venenthrombose*; Thrombose*; Thrombophlebitis*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten <sup>i</sup>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen; Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag <sup>k</sup> ; Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Niereninfarkt <sup>l</sup>	

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Brustkorb- beschwerden <sup>o</sup> ; Reaktion an der Infusionsstelle <sup>n</sup> ; Schmerzen an der Infusionsstelle <sup>m</sup>		Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie*
Untersuchungen				Unzureichende Faktor-IX- Recovery <sup>p, *</sup>
<p>* Nebenwirkung nach Markteinführung identifiziert</p> <p><sup>a</sup> einschließlich Zellulitis</p> <p><sup>b</sup> transiente Bildung niedrigtitriger Hemmkörper</p> <p><sup>c</sup> einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit, Angioödem, Bronchospasmus, Stenoseatmung, Dyspnoe und Laryngospasmus</p> <p><sup>d</sup> einschließlich Migräne, Sinuskopfschmerz</p> <p><sup>e</sup> einschließlich szintillierendes Skotom und verschwommenes Sehen</p> <p><sup>f</sup> einschließlich erhöhte Herzfrequenz, Sinustachykardie</p> <p><sup>g</sup> einschließlich Hitzewallung, Wärmegefühl, warme Haut</p> <p><sup>h</sup> einschließlich erniedrigter Blutdruck</p> <p><sup>i</sup> Vena-cava-superior-Syndrom (SVC-Syndrom) bei Neugeborenen in kritischem Zustand während der Verabreichung einer kontinuierlichen Infusion von BeneFIX durch einen Zentralvenenkatheter</p> <p><sup>j</sup> einschließlich Husten mit Auswurf</p> <p><sup>k</sup> einschließlich makulöser, papulöser oder makulo-papulöser Ausschlag</p> <p><sup>l</sup> entwickelt bei einem Hepatitis-C-Antikörper-positivem Patienten 12 Tage nach einer wegen einer Blutung gegebenen BeneFIX-Dosis.</p> <p><sup>m</sup> einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Infusionsstelle</p> <p><sup>n</sup> einschließlich Juckreiz an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle</p> <p><sup>o</sup> einschließlich Brustkorbschmerz, Brustenge</p> <p><sup>p</sup> Wurde so gemeldet. Es wurde kein Preferred Term aus der MedDRA-Datenbank 17.1 abgerufen.</p>				

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Überempfindlichkeits-/ allergische Reaktionen

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung von BeneFIX siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

### Entwicklung von Hemmkörpern

Bei 1 von 65 mit BeneFIX behandelten Patienten (darunter 9 Patienten, die nur an der Chirurgiestudie teilnahmen), die zuvor Plasmaprodukte erhalten hatten, wurde ein klinisch relevanter niedrigtitriger Hemmkörper nachgewiesen. Bei diesem Patienten konnte die Behandlung mit BeneFIX fortgesetzt werden, ohne dass ein Anstieg des Hemmkörpertiters gegenüber den anamnestischen Werten oder anaphylaktische Reaktionen festgestellt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Allergische Reaktionen könnten bei Kindern häufiger auftreten als bei Erwachsenen.

Es gibt keine ausreichenden Daten, um Informationen über das Auftreten von Hemmkörpern bei PUPs zur Verfügung stellen zu können (siehe auch Abschnitt 5.1).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung in Zusammenhang mit rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Produkten berichtet.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagischer Blutgerinnungsfaktor IX  
ATC-Code: B02BD09

#### Wirkmechanismus

BeneFIX enthält den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX (Nonacog alfa). Bei dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX handelt es sich um ein einkettiges Glykoprotein mit einer relativen Molekülmasse von ca. 55.000 Dalton, das zur Familie der Serinproteasen der Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnungsfaktoren gehört. Der rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX ist ein rekombinantes therapeutisches Protein, dessen strukturelle und funktionelle Eigenschaften mit denen des endogenen Faktor IX vergleichbar sind. Faktor IX wird durch einen Komplex aus Faktor VII und Gewebefaktor auf exogenem Weg (extrinsisches System) sowie durch Faktor XIa auf endogenem Weg (intrinsisches System) aktiviert. Der aktivierte Faktor IX aktiviert in Verbindung mit dem aktivierten Faktor VIII den Faktor X. Dies führt zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das dann Fibrinogen in Fibrin umsetzt. Damit wird die Blutgerinnung (Gerinnungsbildung) ermöglicht. Die Aktivität des Faktors IX ist bei Hämophilie B entweder nicht vorhanden oder aber stark vermindert. Eine Substitutionstherapie kann erforderlich sein.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische hereditäre Blutgerinnungsstörung aufgrund eines verminderten Faktor-IX-Spiegels, die, entweder spontan oder aufgrund eines Unfalls oder chirurgischen Eingriffs, zu einer profusen Blutung in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen führt. Da bei Substitutionstherapie der Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht wird, werden eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und eine Abnahme der Blutungstendenz möglich.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeitsanalyse in Studie 3090A1-301-WW basierte auf 22 auswertbaren pädiatrischen Patienten, die ein Prophylaxeregime erhielten, darunter 4 Patienten, die nach kurzer Zeit der Bedarfsbehandlung zur Prophylaxebehandlung wechselten. 2 Patienten unterzogen sich operativen Eingriffen (Beschneidung und Einsatz eines Portkatheters). Die Sicherheitsanalyse von 25 auswertbaren Patienten zeigte ein erwartungsgemäßes Sicherheitsprofil. Das einzige dokumentierte schwerwiegende Ereignis, welches mit BeneFIX im Zusammenhang stand, wurde bei dem einzigen eingeschlossenen PUP berichtet, bei dem Überempfindlichkeit und Entwicklung von Hemmkörpern auftrat.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Infusion von BeneFIX in 56 PTP-Patienten (Ausgangswerte) mit Hämophilie B zeigte eine In-vivo-Recovery von 15 bis 62 % (Mittelwert:  $33,7 \pm 10,3$  %). Eine Internationale Einheit BeneFIX zeigte einen mittleren Anstieg von 0,75 I.E./dl (Streuung: 0,3 bis 1,4 I.E./dl) des Spiegels des im Blut zirkulierenden Faktor IX. Die biologische Halbwertszeit liegt zwischen 11 und 36 Stunden (Mittelwert:  $19,3 \pm 5,0$  Stunden).

Für einen Teil der 56 Patienten liegen Werte vom Ausgangszeitpunkt bis hin zu 24 Monaten vor. Die pharmakokinetischen Daten für diese Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:



**Tabelle 1: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter der Aktivität von BeneFIX bei vorbehandelten Patienten (nach Monaten).**

Parameter	Monat	n	Mittelwert	Median	SA	Bereich	95%-KI
Recovery (%)	0	56	33,7	31,5	10,31	15,3 bis 62,2	30,9, 36,4
	6	53	31,8	31,0	9,04	15,3 bis 56,7	29,4, 34,3
	12	50	31,3	30,5	8,75	16,2 bis 53,1	28,8, 33,7
	18	47	30,7	28,9	9,24	12,6 bis 62,1	28,0, 33,5
	24	47	31,0	30,6	8,80	16,2 bis 59,4	28,4, 33,6
F-IX-Anstieg (I.E./dl pro I.E./kg)	0	56	0,75	0,70	0,23	0,34 bis 1,38	0,69, 0,81
	6	53	0,71	0,69	0,20	0,34 bis 1,26	0,65, 0,76
	12	50	0,70	0,68	0,19	0,36 bis 1,18	0,64, 0,75
	18	47	0,68	0,64	0,21	0,28 bis 1,38	0,62, 0,74
	24	47	0,69	0,68	0,20	0,36 bis 1,32	0,63, 0,75
Eliminationshalbwertszeit (h)	0	56	19,3	19,1	4,97	11,1 bis 36,4	18,0, 20,7
	6	53	19,8	18,2	6,26	9,6 bis 38,2	18,1, 21,6
	12	49	18,5	16,6	5,89	10,6 bis 33,7	16,8, 20,2
	18	46	18,9	16,3	7,02	10,7 bis 38,3	16,8, 21,0
	24	45	18,9	17,3	6,84	10,9 bis 42,2	16,8, 20,9
AUC <sub>0-∞</sub> (I.E. × h/dl)	0	56	619,8	605,2	155,7	366,5 bis 1.072,6	578,1, 661,5
	6	53	579,8	562,2	146,1	330,9 bis 900,1	539,5, 620,1
	12	49	575,7	566,0	151,0	290,3 bis 1.080,8	532,4, 619,1
	18	46	561,8	560,9	155,6	254,5 bis 940,8	515,7, 608,0
	24	45	577,6	551,7	154,7	284,1 bis 1.045,4	531,1, 624,1
Halbwertszeit Anfangsphase (h)	0	54	2,0	1,5	1,60	0,07 bis 5,73	1,6, 2,5
	6	52	2,3	1,0	2,62	0,12 bis 9,98	1,5, 3,0
	12	48	2,2	1,2	2,70	0,13 bis 14,34	1,5, 3,0
	18	44	2,0	1,3	1,94	0,13 bis 6,21	1,4, 2,6
	24	43	1,8	0,78	2,07	0,11 bis 7,43	1,1, 2,4
Clearance (ml/h/kg)	0	56	8,4	8,2	2,01	4,66 bis 13,64	7,86, 8,94
	6	53	9,2	8,9	2,48	5,55 bis 15,11	8,53, 9,89
	12	49	9,3	8,8	2,53	4,63 bis 17,22	8,56, 10,01
	18	46	9,6	8,9	2,85	5,31 bis 19,65	8,78, 10,47
	24	45	9,2	9,1	2,40	4,78 bis 17,60	8,52, 9,96
MRT (h)	0	56	26,0	25,8	6,07	15,81 bis 46,09	24,35, 27,60
	6	53	25,6	25,3	5,68	13,44 bis 42,26	24,01, 27,15
	12	49	24,6	22,2	6,47	14,83 bis 38,75	22,75, 26,47
	18	46	24,7	22,7	7,40	15,30 bis 50,75	22,55, 26,94
	24	45	25,1	23,9	6,94	15,65 bis 47,52	23,00, 27,17

Die Ergebnisse schließen einen Patienten, bei dem nach 9 Monaten das Auftreten eines Inhibitors beobachtet wurde, aus.

AUC<sub>0 bis ∞</sub> = Fläche unter dem Zeitverlauf der Plasmakonzentration (*Area Under the Curve*)

MRT = Mittlere Verweildauer (*Mean Residence Time*)

SA = Standardabweichung

KI = Konfidenzintervall

Es wurde ein populationskinetisches Modell entwickelt, welches gesammelte Daten von 73 Patienten im Alter von 7 Monaten bis 60 Jahren verwendet. Tabelle 2 zeigt die mittels des finalen 2-Kompartiment-Modells geschätzten Parameter. Bei Säuglingen und Kindern fanden sich eine höhere Clearance, ein größeres Verteilungsvolumen, eine kürzere Halbwertszeit und eine niedrigere Recovery

als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Aufgrund fehlender Messpunkte bei pädiatrischen Patienten < 6 Jahre jenseits von 24 Stunden ist die terminale Phase nicht eindeutig beschrieben.

<b>Tabelle 2: Mittelwert ± Standardabweichung der pharmakokinetischen Parameter basierend auf individuellen Bayes-Schätzungen aus einer Populationskinetik</b>					
Altersgruppe (Jahre)	Säuglinge (< 2)	Kinder (2 bis < 6)	Kinder (6 bis < 12)	Jugendliche (12 bis < 18)	Erwachsene (18 bis 60)
Anzahl Patienten	7	16	1	19	30
Clearance (ml/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Eliminationshalbwertszeit (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Faktor-IX-Anstieg (I.E./dl pro I.E./kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

Im Vergleich zu plasmatischem Faktor IX war die Recovery von BeneFIX um 28 % niedriger. Pharmakokinetische Parameter von BeneFIX nach intravenöser Einzel- und Mehrfachdosis wurden auch bei verschiedenen Tierarten bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter, die aus vergleichenden Studien von BeneFIX und plasmatischem Faktor IX erhalten wurden, waren mit denen aus Humanstudien vergleichbar. Strukturunterschiede zwischen BeneFIX und plasmatischem Faktor IX scheinen zu unterschiedlicher Recovery im Vergleich zum plasmatischen Faktor IX beizutragen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen auf der Basis konventioneller Genotoxizitätsstudien kein spezifisches Risiko für den Menschen.

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität, zur Beeinträchtigung der Fertilität oder zur fetalen Entwicklung durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Sucrose

Glycin

L-Histidin

Polysorbat 80

#### Lösungsmittel

Natriumchlorid-Lösung

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es sollte nur das beige packte Infusionsset verwendet werden.

Behandlungsfehler können als Folge einer Adsorption des humanen Blutgerinnungsfaktor IX an der inneren Oberfläche einiger Infusionsbestecke auftreten.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Das rekonstituierte Produkt enthält kein Konservierungsmittel und sollte sofort, jedoch nicht später als 3 Stunden nach Rekonstitution, angewendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 3 Stunden bei Temperaturen bis 25 °C nachgewiesen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

500 I.E. Pulver in einer 10-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen (Chlorbutyl) und einem „Flip-off“-Deckel (Aluminium) und 5 ml klares, farbloses Lösungsmittel in einer vorgefüllten Spritze (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen für den Kolben (Brombutyl), einer Spritzenkappe (Brombutyl) und einem sterilen Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel zur Rekonstitution, einem sterilen Infusionsset, zwei Alkoholtupfern, einem Heftpflaster und einem Tupfer aus Verbandmull.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nach dem Auflösen des lyophilisierten Pulvers zur Injektion mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (0,234 % w/v Natriumchlorid-Lösung) aus der Fertigspritze wird BeneFIX als intravenöse Infusion verabreicht (für Anleitungen zur Rekonstitution siehe auch Abschnitt 3 der Packungsbeilage).

Nach dem Auflösen enthält BeneFIX Polysorbat 80, das bekanntermaßen die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöht. Dies ist bei der Zubereitung und Verabreichung von BeneFIX zu beachten. Es ist wichtig, dass die Anwendungsempfehlungen in Abschnitt 4.2 genau eingehalten werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Da die Anwendung von BeneFIX als kontinuierliche Infusion nicht untersucht wurde, sollte BeneFIX nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt oder als Tropfinfusion gegeben werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/97/047/005

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1.000 I.E. Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX). Nach der Rekonstitution mit den mitgelieferten 5 ml (0,234 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion enthält jeder Milliliter der Lösung etwa 200 I.E. Nonacog alfa.

Die Aktivität (I.E.) wird anhand eines Ein-Stufen-Tests gemäß Europäischer Pharmakopöe bestimmt. Die spezifische Aktivität von BeneFIX beträgt mindestens 200 I.E./mg Protein.

BeneFIX enthält den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX (INN = Nonacog alfa). Nonacog alfa ist ein gereinigtes einkettiges Protein mit 415 Aminosäuren. Die primäre Aminosäuresequenz ist vergleichbar mit der allelischen Form Ala<sup>148</sup> des aus Plasma hergestellten Faktors IX. Einige posttranslationale Modifikationen des rekombinanten Moleküls unterscheiden sich von denen des aus Plasma hergestellten Moleküls. Der rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX ist ein Glykoprotein, das von gentechnisch veränderten Säugetierzellen (Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters [CHO]) sezerniert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Weißes/ nahezu weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Mangel an Faktor IX)

BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

#### Überwachung der Behandlung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor IX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss für unter- oder übergewichtige Patienten unter Umständen angepasst werden. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mittels einer Gerinnungsanalyse (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor-IX-Aktivität in Blutproben des Patienten können die Ergebnisse der Faktor-IX-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom

verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Dies ist besonders dann wichtig, wenn das Labor und/ oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

### Dosierung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, von Ort und Ausmaß der Blutung und vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Die Zahl der verabreichten Faktor-IX-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.), entsprechend dem aktuellen WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte, angegeben. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor-IX-Aktivität entspricht der Menge an Faktor IX in 1 ml normalem menschlichen Plasma.

### Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an BeneFIX kann auf Grundlage der Beobachtung erfolgen, dass 1 Einheit der Faktor-IX-Aktivität pro kg Körpergewicht bei Patienten  $\geq 12$  Jahre den Spiegel an zirkulierendem Faktor IX durchschnittlich um ca. 0,8 I.E./dl (Streubreite: 0,4 bis 1,4 I.E./dl) erhöht (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die benötigte Dosis wird unter Verwendung der nachfolgenden Formel bestimmt:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche Faktor-IX-} \\ \text{Einheiten (I.E.)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Körpergewicht} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{erwünschter Faktor-IX-} \\ \text{Anstieg (\%)} \text{ oder} \\ \text{(I.E./dl)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{reziproke} \\ \text{beobachtete} \\ \text{Recovery} \end{array}$$

Beispiel: Für eine Recovery von 0,8 I.E./dl lautet die Formel:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche Faktor-IX-} \\ \text{Einheiten (I.E.)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Körpergewicht} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{erwünschter Faktor-IX-} \\ \text{Anstieg (\%)} \text{ oder} \\ \text{(I.E./dl)} \end{array} \times 1,3 \text{ I.E./kg}$$

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten.

Im Falle folgender hämorrhagischer Ereignisse darf die Faktor-IX-Aktivität im angegebenen Zeitraum nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätsspiegel (in % des Normalwerts oder in I.E./dl) fallen. Folgende Tabelle kann als Richtlinie für Blutungsepisoden und chirurgische Eingriffe verwendet werden:

<b>Grad der Blutung/ Operationsart</b>	<b>Benötigter Faktor-IX-Spiegel (in % oder I.E./dl)</b>	<b>Dosierungshäufigkeit (Stunden)/Therapiedauer (Tage)</b>
<b>Blutung</b>		
Frühe Gelenks-, Muskel- oder orale Blutung	20 bis 40	Alle 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung, angezeigt durch Schmerzen, gestillt oder eine Wundheilung erreicht ist.
Mittelschwere Gelenks- oder Muskelblutung, Hämatome	30 bis 60	Die Infusion alle 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder mehr wiederholen, bis Schmerzen und akute Funktionseinschränkungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 bis 100	Die Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patient außer Gefahr ist.
<b>Chirurgische Eingriffe</b>		
Kleine, einschließlich Zahnextraktion	30 bis 60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
Große	80 bis 100 (prä- und postoperativ)	Die Infusion bis zur adäquaten Wundheilung alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, danach die Therapie für mindestens 7 weitere Tage fortsetzen, um eine Faktor-IX-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten.

### Prophylaxe

BeneFIX kann zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B verabreicht werden. In einer klinischen Studie wurde zur routinemäßigen Sekundärprophylaxe bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden (previously treated patients; PTPs), eine durchschnittliche Dosis von 40 I.E./kg (Bereich: 13 bis 78 I.E./kg) in 3- bis 4-tägigem Abstand verabreicht.

In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Kinder und Jugendliche

Es gibt für Kinder im Alter unter 6 Jahren in begrenztem Umfang Daten zur Bedarfsbehandlung und Behandlung bei chirurgischen Eingriffen mit BeneFIX.

Die mittlere Prophylaxedosis ( $\pm$  Standardabweichung) betrug 63,7 ( $\pm$  19,1) I.E./kg verabreicht in 3- bis 7-tägigem Abstand. Bei jüngeren Patienten können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Der Faktor-IX-Verbrauch zur Routineprophylaxe betrug bei den 22 auswertbaren Patienten pro Jahr 4.607 ( $\pm$  1.849) I.E./kg bzw. monatlich 378 ( $\pm$  152) I.E./kg.

Entsprechend der klinischen Indikation müssen sowohl die Faktor-IX-Aktivität im Plasma als auch die pharmakokinetischen Parameter, wie z. B. Recovery und Halbwertszeit, gründlich überwacht werden, um die Dosierung je nach Bedarf anzupassen. Wenn wiederholt Dosen  $>$  100 I.E./kg während der Routineprophylaxe oder der Behandlung benötigt wurden, sollte ein Wechsel zu einem anderen Faktor-IX-Produkt in Erwägung gezogen werden.

### Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit BeneFIX war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen, um feststellen zu können, ob diese Patienten anders auf die Behandlung reagieren als jüngere Patienten. Wie bei allen Patienten, die mit BeneFIX behandelt werden, sollte die Dosis auch bei älteren Patienten individuell angepasst werden.

### Art der Anwendung

BeneFIX wird nach Auflösen des lyophilisierten Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit einer sterilen 0,234%igen Natriumchlorid-Lösung intravenös verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

BeneFIX muss langsam injiziert werden. In den meisten Fällen wurde eine Injektionsrate von 4 ml pro Minute verwendet. Die Injektionsrate sollte so gewählt werden, wie sie für den Patienten angenehm ist.

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung von BeneFIX sollte die Infusionsgeschwindigkeit herabgesetzt oder die Infusion abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze

Es liegen Berichte vor über Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze während der Verabreichung von BeneFIX. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Berichten beobachtet. Um die Möglichkeit einer Agglutination zu minimieren ist es wichtig, die Blutmenge, die in das Infusionsbesteck gelangt, zu begrenzen. Es darf kein Blut in die Spritze gelangen. Wenn eine Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder in der Spritze bemerkt wird, muss das gesamte Material (Schlauchsystem, Spritze, BeneFIX-Lösung) verworfen und der Verabreichungsvorgang mit einer neuen Packung wiederholt werden.

### Kontinuierliche Infusion

Die Anwendung als kontinuierliche Infusion ist nicht zugelassen und wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Überempfindlichkeit

Es können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen mit BeneFIX auftreten. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Es wurden bei Faktor-IX-Produkten, einschließlich BeneFIX, potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie bei Anzeichen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels abbrechen und sich an ihren Arzt wenden. Sie sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, darunter Atembeschwerden, Kurzatmigkeit, Schwellung, Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Engegefühl im Brustbereich, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Stenoseatmung, Blutdruckabfall, verschwommenes Sehen und Anaphylaxie.



In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie. Bei Schock muss die Behandlung nach den aktuellen medizinischen Leitlinien zur Schocktherapie erfolgen. Im Falle von schweren allergischen Reaktionen sollten alternative hämostatische Maßnahmen ergriffen werden.

#### Hemmkörper

Bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden (previously treated patients; PTPs), werden gelegentlich Hemmkörper nachgewiesen. Da ein mit BeneFIX behandelter PTP während der klinischen Studien einen klinisch relevanten Hemmkörper niedrigen Titers entwickelte und da zur Antigenität des rekombinanten Faktor IX noch wenig Erfahrungswerte vorliegen, müssen Patienten, die mit BeneFIX behandelt werden, sorgfältig auf die Bildung von Faktor-IX-Hemmkörpern hin überwacht werden. Für diese Hemmkörper muss unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren eine Titration in Bethesda-Einheiten (B.U.) durchgeführt werden.

In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen berichtet. Deshalb sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf die Anwesenheit eines Hemmkörpers untersucht werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxierisiko bei fortgesetzter Faktor-IX-Behandlung aufweisen können. Vorläufige Informationen weisen auf eine mögliche Beziehung zwischen dem Vorliegen größerer Deletionsmutationen innerhalb des Faktor-IX-Gens eines Patienten und einem gesteigerten Risiko einer Hemmkörperbildung und einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion hin. Patienten, bei denen größere Deletionsmutationen innerhalb des Faktor-IX-Gens bekannt sind, sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome akuter Überempfindlichkeitsreaktionen hin überwacht werden, insbesondere während der Frühphase der erstmaligen Exposition an das Produkt.

Aufgrund des Risikos von allergischen Reaktionen auf Faktor-IX-Konzentrate sollte die initiale Gabe von Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter klinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie von allergischen Reaktionen erfolgen kann.

#### Thrombotische Ereignisse

Obwohl BeneFIX nur Faktor IX enthält, muss das Risiko einer Thrombosebildung und einer Verbrauchskoagulopathie (DIC) berücksichtigt werden. Da bei Verwendung von Faktor-IX-Komplex-Konzentraten in der Vergangenheit thromboembolische Komplikationen beobachtet wurden, können Produkte, die Faktor IX enthalten, eine potenzielle Gefährdung für Patienten darstellen, die Anzeichen einer Fibrinolyse aufweisen oder an Verbrauchskoagulopathie (DIC) leiden. Wegen des möglichen Risikos thromboembolischer Komplikationen ist bei Patienten mit Lebererkrankungen, bei frisch operierten Patienten, bei Neugeborenen und bei Patienten, bei denen das Risiko thrombotischer Ereignisse oder einer Verbrauchskoagulopathie besteht, eine klinische Beobachtung mit geeigneten biologischen Testverfahren erforderlich, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In den genannten Fällen muss der Nutzen einer Behandlung mit BeneFIX gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von BeneFIX als kontinuierliche Infusion sind nicht belegt (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8). Nach Markteinführung gab es Berichte über das Auftreten von Thrombosen, einschließlich des lebensbedrohlichen Vena-cava-superior-Syndroms (SVC-Syndrom) bei kritisch kranken Neugeborenen, die eine kontinuierliche Infusion von BeneFIX über einen zentralvenösen Katheter erhielten (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor IX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

#### Nephrotisches Syndrom

Es liegen Berichte über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranzinduktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen

Reaktionen in der Anamnese vor. Sicherheit und Wirksamkeit von BeneFIX zur Immuntoleranzinduktion wurden nicht nachgewiesen.

#### Besondere Populationen

Zur Behandlung von Patienten, die zuvor noch nicht mit Faktor-IX-Präparaten behandelt wurden (previously untreated patients; PUPs), liegen keine ausreichenden Ergebnisse aus klinischen Studien mit BeneFIX vor.

#### Dokumentation der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von BeneFIX an einen Patienten den Namen des Produkts und die Chargennummer zu dokumentieren, damit ein Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels hergestellt werden kann. Patienten können eines der abziehbaren Etiketten von der Durchstechflasche zur Dokumentation der Chargennummer in ihr Tagebuch kleben oder zur Meldung von Nebenwirkungen nutzen.

### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Blutgerinnungsfaktor-IX-(rDNA)-Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit Faktor-IX-Produkten durchgeführt. Wegen des seltenen Auftretens von Hämophilie B bei Frauen gibt es keine Erfahrung zur Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit. Deshalb sollte Faktor IX in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Die Wirkung von BeneFIX auf die Fruchtbarkeit ist nicht untersucht worden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

BeneFIX hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen und Stenoseatmung) wurden beobachtet und können in manchen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen. In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie und traten in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern auf (siehe auch Abschnitt 4.4). Es liegen Berichte vor über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranzinduktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen Reaktionen in der Anamnese.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln. Bei Auftreten solcher Hemmkörper kann sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In solchen Fällen wird die Kontaktaufnahme mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum empfohlen.

Es besteht ein potenzielles Risiko für thromboembolische Ereignisse nach der Verabreichung von Faktor-IX-Produkten, siehe Abschnitt 4.4.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred-Term-Level). Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bewertet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In der Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien mit Patienten berichtet wurden, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt worden waren, und solche, die bei der Anwendung nach der Markteinführung identifiziert wurden. Die Häufigkeiten basieren auf Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die in gepoolten klinischen Studien mit 224 Teilnehmern bei der Behandlung auftraten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigender Schwere angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Häufig <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Gelegentlich <math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zellulitis an der Infusionsstelle <sup>a</sup>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Faktor-IX-Hemmung <sup>b</sup>	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit <sup>c</sup>		Anaphylaktische Reaktion*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz <sup>d</sup>	Schwindelgefühl; Geschmacksstörung	Somnolenz; Tremor	
Augenerkrankungen			Sehstörungen <sup>e</sup>	
Herzkrankungen			Tachykardie <sup>f</sup>	
Gefäßerkrankungen		Phlebitis; Hitzegefühl <sup>g</sup>	Hypotonie <sup>h</sup>	Vena-cava-superior-Syndrom <sup>i,*</sup> ; tiefe Venenthrombose*; Thrombose*; Thrombophlebitis*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten <sup>i</sup>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen; Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag <sup>k</sup> ; Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Niereninfarkt <sup>l</sup>	

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Brustkorb- beschwerden <sup>o</sup> ; Reaktion an der Infusionsstelle <sup>n</sup> ; Schmerzen an der Infusionsstelle <sup>m</sup>		Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie*
Untersuchungen				Unzureichende Faktor-IX-Recovery <sup>p, *</sup>
<p>* Nebenwirkung nach Markteinführung identifiziert</p> <p><sup>a</sup> einschließlich Zellulitis</p> <p><sup>b</sup> transiente Bildung niedrigtitriger Hemmkörper</p> <p><sup>c</sup> einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit, Angioödem, Bronchospasmus, Stenoseatmung, Dyspnoe und Laryngospasmus</p> <p><sup>d</sup> einschließlich Migräne, Sinuskopfschmerz</p> <p><sup>e</sup> einschließlich szintillierendes Skotom und verschwommenes Sehen</p> <p><sup>f</sup> einschließlich erhöhte Herzfrequenz, Sinustachykardie</p> <p><sup>g</sup> einschließlich Hitzewallung, Wärmegefühl, warme Haut</p> <p><sup>h</sup> einschließlich erniedrigter Blutdruck</p> <p><sup>i</sup> Vena-cava-superior-Syndrom (SVC-Syndrom) bei Neugeborenen in kritischem Zustand während der Verabreichung einer kontinuierlichen Infusion von BeneFIX durch einen Zentralvenenkatheter</p> <p><sup>j</sup> einschließlich Husten mit Auswurf</p> <p><sup>k</sup> einschließlich makulöser, papulöser oder makulo-papulöser Ausschlag</p> <p><sup>l</sup> entwickelt bei einem Hepatitis-C-Antikörper-positivem Patienten 12 Tage nach einer wegen einer Blutung gegebenen BeneFIX-Dosis.</p> <p><sup>m</sup> einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Infusionsstelle</p> <p><sup>n</sup> einschließlich Juckreiz an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle</p> <p><sup>o</sup> einschließlich Brustkorbschmerz, Brustenge</p> <p><sup>p</sup> Wurde so gemeldet. Es wurde kein Preferred Term aus der MedDRA-Datenbank 17.1 abgerufen.</p>				

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Überempfindlichkeits-/ allergische Reaktionen

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung von BeneFIX siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

### Entwicklung von Hemmkörpern

Bei 1 von 65 mit BeneFIX behandelten Patienten (darunter 9 Patienten, die nur an der Chirurgiestudie teilnahmen), die zuvor Plasmaprodukte erhalten hatten, wurde ein klinisch relevanter niedrigtitriger Hemmkörper nachgewiesen. Bei diesem Patienten konnte die Behandlung mit BeneFIX fortgesetzt werden, ohne dass ein Anstieg des Hemmkörpertiters gegenüber den anamnestischen Werten oder anaphylaktische Reaktionen festgestellt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Allergische Reaktionen könnten bei Kindern häufiger auftreten als bei Erwachsenen.

Es gibt keine ausreichenden Daten, um Informationen über das Auftreten von Hemmkörpern bei PUPs zur Verfügung stellen zu können (siehe auch Abschnitt 5.1).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung in Zusammenhang mit rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Produkten berichtet.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagischer Blutgerinnungsfaktor IX  
ATC-Code: B02BD09

#### Wirkmechanismus

BeneFIX enthält den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX (Nonacog alfa). Bei dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX handelt es sich um ein einkettiges Glykoprotein mit einer relativen Molekülmasse von ca. 55.000 Dalton, das zur Familie der Serinproteasen der Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnungsfaktoren gehört. Der rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX ist ein rekombinantes therapeutisches Protein, dessen strukturelle und funktionelle Eigenschaften mit denen des endogenen Faktor IX vergleichbar sind. Faktor IX wird durch einen Komplex aus Faktor VII und Gewebefaktor auf exogenem Weg (extrinsisches System) sowie durch Faktor XIa auf endogenem Weg (intrinsisches System) aktiviert. Der aktivierte Faktor IX aktiviert in Verbindung mit dem aktivierten Faktor VIII den Faktor X. Dies führt zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das dann Fibrinogen in Fibrin umsetzt. Damit wird die Blutgerinnung (Gerinnungsbildung) ermöglicht. Die Aktivität des Faktors IX ist bei Hämophilie B entweder nicht vorhanden oder aber stark vermindert. Eine Substitutionstherapie kann erforderlich sein.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische hereditäre Blutgerinnungsstörung aufgrund eines verminderten Faktor-IX-Spiegels, die, entweder spontan oder aufgrund eines Unfalls oder chirurgischen Eingriffs, zu einer profusen Blutung in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen führt. Da bei Substitutionstherapie der Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht wird, werden eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und eine Abnahme der Blutungstendenz möglich.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeitsanalyse in Studie 3090A1-301-WW basierte auf 22 auswertbaren pädiatrischen Patienten, die ein Prophylaxeregime erhielten, darunter 4 Patienten, die nach kurzer Zeit der Bedarfsbehandlung zur Prophylaxebehandlung wechselten. 2 Patienten unterzogen sich operativen Eingriffen (Beschneidung und Einsatz eines Portkatheters). Die Sicherheitsanalyse von 25 auswertbaren Patienten zeigte ein erwartungsgemäßes Sicherheitsprofil. Das einzige dokumentierte schwerwiegende Ereignis, welches mit BeneFIX im Zusammenhang stand, wurde bei dem einzigen eingeschlossenen PUP berichtet, bei dem Überempfindlichkeit und Entwicklung von Hemmkörpern auftrat.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Infusion von BeneFIX in 56 PTP-Patienten (Ausgangswerte) mit Hämophilie B zeigte eine In-vivo-Recovery von 15 bis 62 % (Mittelwert:  $33,7 \pm 10,3$  %). Eine Internationale Einheit BeneFIX zeigte einen mittleren Anstieg von 0,75 I.E./dl (Streuung: 0,3 bis 1,4 I.E./dl) des Spiegels des im Blut zirkulierenden Faktor IX. Die biologische Halbwertszeit liegt zwischen 11 und 36 Stunden (Mittelwert:  $19,3 \pm 5,0$  Stunden).

Für einen Teil der 56 Patienten liegen Werte vom Ausgangszeitpunkt bis hin zu 24 Monaten vor. Die pharmakokinetischen Daten für diese Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

**Tabelle 1: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter der Aktivität von BeneFIX bei vorbehandelten Patienten (nach Monaten).**

Parameter	Monat	n	Mittelwert	Median	SA	Bereich	95%-KI
Recovery (%)	0	56	33,7	31,5	10,31	15,3 bis 62,2	30,9, 36,4
	6	53	31,8	31,0	9,04	15,3 bis 56,7	29,4, 34,3
	12	50	31,3	30,5	8,75	16,2 bis 53,1	28,8, 33,7
	18	47	30,7	28,9	9,24	12,6 bis 62,1	28,0, 33,5
	24	47	31,0	30,6	8,80	16,2 bis 59,4	28,4, 33,6
F-IX-Anstieg (I.E./dl pro I.E./kg)	0	56	0,75	0,70	0,23	0,34 bis 1,38	0,69, 0,81
	6	53	0,71	0,69	0,20	0,34 bis 1,26	0,65, 0,76
	12	50	0,70	0,68	0,19	0,36 bis 1,18	0,64, 0,75
	18	47	0,68	0,64	0,21	0,28 bis 1,38	0,62, 0,74
	24	47	0,69	0,68	0,20	0,36 bis 1,32	0,63, 0,75
Eliminationshalbwertszeit (h)	0	56	19,3	19,1	4,97	11,1 bis 36,4	18,0, 20,7
	6	53	19,8	18,2	6,26	9,6 bis 38,2	18,1, 21,6
	12	49	18,5	16,6	5,89	10,6 bis 33,7	16,8, 20,2
	18	46	18,9	16,3	7,02	10,7 bis 38,3	16,8, 21,0
	24	45	18,9	17,3	6,84	10,9 bis 42,2	16,8, 20,9
AUC <sub>0-∞</sub> (I.E. × h/dl)	0	56	619,8	605,2	155,7	366,5 bis 1.072,6	578,1, 661,5
	6	53	579,8	562,2	146,1	330,9 bis 900,1	539,5, 620,1
	12	49	575,7	566,0	151,0	290,3 bis 1.080,8	532,4, 619,1
	18	46	561,8	560,9	155,6	254,5 bis 940,8	515,7, 608,0
	24	45	577,6	551,7	154,7	284,1 bis 1.045,4	531,1, 624,1
Halbwertszeit Anfangsphase (h)	0	54	2,0	1,5	1,60	0,07 bis 5,73	1,6, 2,5
	6	52	2,3	1,0	2,62	0,12 bis 9,98	1,5, 3,0
	12	48	2,2	1,2	2,70	0,13 bis 14,34	1,5, 3,0
	18	44	2,0	1,3	1,94	0,13 bis 6,21	1,4, 2,6
	24	43	1,8	0,78	2,07	0,11 bis 7,43	1,1, 2,4
Clearance (ml/h/kg)	0	56	8,4	8,2	2,01	4,66 bis 13,64	7,86, 8,94
	6	53	9,2	8,9	2,48	5,55 bis 15,11	8,53, 9,89
	12	49	9,3	8,8	2,53	4,63 bis 17,22	8,56, 10,01
	18	46	9,6	8,9	2,85	5,31 bis 19,65	8,78, 10,47
	24	45	9,2	9,1	2,40	4,78 bis 17,60	8,52, 9,96
MRT (h)	0	56	26,0	25,8	6,07	15,81 bis 46,09	24,35, 27,60
	6	53	25,6	25,3	5,68	13,44 bis 42,26	24,01, 27,15
	12	49	24,6	22,2	6,47	14,83 bis 38,75	22,75, 26,47
	18	46	24,7	22,7	7,40	15,30 bis 50,75	22,55, 26,94
	24	45	25,1	23,9	6,94	15,65 bis 47,52	23,00, 27,17

Die Ergebnisse schließen einen Patienten, bei dem nach 9 Monaten das Auftreten eines Inhibitors beobachtet wurde, aus.

AUC<sub>0 bis ∞</sub> = Fläche unter dem Zeitverlauf der Plasmakonzentration (*Area Under the Curve*)

MRT = Mittlere Verweildauer (*Mean Residence Time*)

SA = Standardabweichung

KI = Konfidenzintervall

Es wurde ein populationskinetisches Modell entwickelt, welches gesammelte Daten von 73 Patienten im Alter von 7 Monaten bis 60 Jahren verwendet. Tabelle 2 zeigt die mittels des finalen 2-Kompartiment-Modells geschätzten Parameter. Bei Säuglingen und Kindern fanden sich eine höhere Clearance, ein größeres Verteilungsvolumen, eine kürzere Halbwertszeit und eine niedrigere Recovery

als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Aufgrund fehlender Messpunkte bei pädiatrischen Patienten < 6 Jahre jenseits von 24 Stunden ist die terminale Phase nicht eindeutig beschrieben.

<b>Tabelle 2: Mittelwert ± Standardabweichung der pharmakokinetischen Parameter basierend auf individuellen Bayes-Schätzungen aus einer Populationskinetik</b>					
Altersgruppe (Jahre)	Säuglinge (< 2)	Kinder (2 bis < 6)	Kinder (6 bis < 12)	Jugendliche (12 bis < 18)	Erwachsene (18 bis 60)
Anzahl Patienten	7	16	1	19	30
Clearance (ml/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Eliminationshalbwertszeit (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Faktor-IX-Anstieg (I.E./dl pro I.E./kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

Im Vergleich zu plasmatischem Faktor IX war die Recovery von BeneFIX um 28 % niedriger. Pharmakokinetische Parameter von BeneFIX nach intravenöser Einzel- und Mehrfachdosis wurden auch bei verschiedenen Tierarten bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter, die aus vergleichenden Studien von BeneFIX und plasmatischem Faktor IX erhalten wurden, waren mit denen aus Humanstudien vergleichbar. Strukturunterschiede zwischen BeneFIX und plasmatischem Faktor IX scheinen zu unterschiedlicher Recovery im Vergleich zum plasmatischen Faktor IX beizutragen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen auf der Basis konventioneller Genotoxizitätsstudien kein spezifisches Risiko für den Menschen.

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität, zur Beeinträchtigung der Fertilität oder zur fetalen Entwicklung durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Sucrose

Glycin

L-Histidin

Polysorbat 80

#### Lösungsmittel

Natriumchlorid-Lösung

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es sollte nur das beige packte Infusionsset verwendet werden.



Behandlungsfehler können als Folge einer Adsorption des humanen Blutgerinnungsfaktor IX an der inneren Oberfläche einiger Infusionsbestecke auftreten.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Das rekonstituierte Produkt enthält kein Konservierungsmittel und sollte sofort, jedoch nicht später als 3 Stunden nach Rekonstitution, angewendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 3 Stunden bei Temperaturen bis 25 °C nachgewiesen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1.000 I.E. Pulver in einer 10-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen (Chlorbutyl) und einem „Flip-off“-Deckel (Aluminium) und 5 ml klares, farbloses Lösungsmittel in einer vorgefüllten Spritze (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen für den Kolben (Brombutyl), einer Spritzenkappe (Brombutyl) und einem sterilen Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel zur Rekonstitution, einem sterilen Infusionsset, zwei Alkoholtupfern, einem Heftpflaster und einem Tupfer aus Verbandmull.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nach dem Auflösen des lyophilisierten Pulvers zur Injektion mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (0,234 % w/v Natriumchlorid-Lösung) aus der Fertigspritze wird BeneFIX als intravenöse Infusion verabreicht (für Anleitungen zur Rekonstitution siehe auch Abschnitt 3 der Packungsbeilage).

Nach dem Auflösen enthält BeneFIX Polysorbat 80, das bekanntermaßen die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöht. Dies ist bei der Zubereitung und Verabreichung von BeneFIX zu beachten. Es ist wichtig, dass die Anwendungsempfehlungen in Abschnitt 4.2 genau eingehalten werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Da die Anwendung von BeneFIX als kontinuierliche Infusion nicht untersucht wurde, sollte BeneFIX nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt oder als Tropfinfusion gegeben werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/97/047/006

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält nominell 2.000 I.E. Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX). Nach der Rekonstitution mit den mitgelieferten 5 ml (0,234 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion enthält jeder Milliliter der Lösung etwa 400 I.E. Nonacog alfa.

Die Aktivität (I.E.) wird anhand eines Ein-Stufen-Tests gemäß Europäischer Pharmakopöe bestimmt. Die spezifische Aktivität von BeneFIX beträgt mindestens 200 I.E./mg Protein.

BeneFIX enthält den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX (INN = Nonacog alfa). Nonacog alfa ist ein gereinigtes einkettiges Protein mit 415 Aminosäuren. Die primäre Aminosäuresequenz ist vergleichbar mit der allelischen Form Ala<sup>148</sup> des aus Plasma hergestellten Faktors IX. Einige posttranslationale Modifikationen des rekombinanten Moleküls unterscheiden sich von denen des aus Plasma hergestellten Moleküls. Der rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX ist ein Glykoprotein, das von gentechnisch veränderten Säugetierzellen (Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters [CHO]) sezerniert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Weißes/ nahezu weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Mangel an Faktor IX)

BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

#### Überwachung der Behandlung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor IX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss für unter- oder übergewichtige Patienten unter Umständen angepasst werden. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mittels einer Gerinnungsanalyse (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor-IX-Aktivität in Blutproben des Patienten können die Ergebnisse der Faktor-IX-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom

verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Dies ist besonders dann wichtig, wenn das Labor und/ oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

### Dosierung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, von Ort und Ausmaß der Blutung und vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Die Zahl der verabreichten Faktor-IX-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.), entsprechend dem aktuellen WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte, angegeben. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor-IX-Aktivität entspricht der Menge an Faktor IX in 1 ml normalem menschlichen Plasma.

### Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an BeneFIX kann auf Grundlage der Beobachtung erfolgen, dass 1 Einheit der Faktor-IX-Aktivität pro kg Körpergewicht bei Patienten  $\geq 12$  Jahre den Spiegel an zirkulierendem Faktor IX durchschnittlich um ca. 0,8 I.E./dl (Streubreite: 0,4 bis 1,4 I.E./dl) erhöht (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die benötigte Dosis wird unter Verwendung der nachfolgenden Formel bestimmt:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche Faktor-IX-} \\ \text{Einheiten (I.E.)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Körpergewicht} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{erwünschter Faktor-IX-} \\ \text{Anstieg (\%)} \text{ oder} \\ \text{(I.E./dl)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{reziproke} \\ \text{beobachtete} \\ \text{Recovery} \end{array}$$

Beispiel: Für eine Recovery von 0,8 I.E./dl lautet die Formel:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche Faktor-IX-} \\ \text{Einheiten (I.E.)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Körpergewicht} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{erwünschter Faktor-IX-} \\ \text{Anstieg (\%)} \text{ oder} \\ \text{(I.E./dl)} \end{array} \times 1,3 \text{ I.E./kg}$$

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten.

Im Falle folgender hämorrhagischer Ereignisse darf die Faktor-IX-Aktivität im angegebenen Zeitraum nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätsspiegel (in % des Normalwerts oder in I.E./dl) fallen. Folgende Tabelle kann als Richtlinie für Blutungsepisoden und chirurgische Eingriffe verwendet werden:

<b>Grad der Blutung/ Operationsart</b>	<b>Benötigter Faktor-IX-Spiegel (in % oder I.E./dl)</b>	<b>Dosierungshäufigkeit (Stunden)/Therapiedauer (Tage)</b>
<b>Blutung</b>		
Frühe Gelenks-, Muskel- oder orale Blutung	20 bis 40	Alle 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung, angezeigt durch Schmerzen, gestillt oder eine Wundheilung erreicht ist.
Mittelschwere Gelenks- oder Muskelblutung, Hämatome	30 bis 60	Die Infusion alle 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder mehr wiederholen, bis Schmerzen und akute Funktionseinschränkungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 bis 100	Die Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patient außer Gefahr ist.
<b>Chirurgische Eingriffe</b>		
Kleine, einschließlich Zahnextraktion	30 bis 60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
Große	80 bis 100 (prä- und postoperativ)	Die Infusion bis zur adäquaten Wundheilung alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, danach die Therapie für mindestens 7 weitere Tage fortsetzen, um eine Faktor-IX-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten.

### Prophylaxe

BeneFIX kann zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B verabreicht werden. In einer klinischen Studie wurde zur routinemäßigen Sekundärprophylaxe bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden (previously treated patients; PTPs), eine durchschnittliche Dosis von 40 I.E./kg (Bereich: 13 bis 78 I.E./kg) in 3- bis 4-tägigem Abstand verabreicht.

In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Kinder und Jugendliche

Es gibt für Kinder im Alter unter 6 Jahren in begrenztem Umfang Daten zur Bedarfsbehandlung und Behandlung bei chirurgischen Eingriffen mit BeneFIX.

Die mittlere Prophylaxedosis ( $\pm$  Standardabweichung) betrug 63,7 ( $\pm$  19,1) I.E./kg verabreicht in 3- bis 7-tägigem Abstand. Bei jüngeren Patienten können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Der Faktor-IX-Verbrauch zur Routineprophylaxe betrug bei den 22 auswertbaren Patienten pro Jahr 4.607 ( $\pm$  1.849) I.E./kg bzw. monatlich 378 ( $\pm$  152) I.E./kg.

Entsprechend der klinischen Indikation müssen sowohl die Faktor-IX-Aktivität im Plasma als auch die pharmakokinetischen Parameter, wie z. B. Recovery und Halbwertszeit, gründlich überwacht werden, um die Dosierung je nach Bedarf anzupassen. Wenn wiederholt Dosen  $>$  100 I.E./kg während der Routineprophylaxe oder der Behandlung benötigt wurden, sollte ein Wechsel zu einem anderen Faktor-IX-Produkt in Erwägung gezogen werden.

### Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit BeneFIX war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen, um feststellen zu können, ob diese Patienten anders auf die Behandlung reagieren als jüngere Patienten. Wie bei allen Patienten, die mit BeneFIX behandelt werden, sollte die Dosis auch bei älteren Patienten individuell angepasst werden.

### Art der Anwendung

BeneFIX wird nach Auflösen des lyophilisierten Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit einer sterilen 0,234%igen Natriumchlorid-Lösung intravenös verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

BeneFIX muss langsam injiziert werden. In den meisten Fällen wurde eine Injektionsrate von 4 ml pro Minute verwendet. Die Injektionsrate sollte so gewählt werden, wie sie für den Patienten angenehm ist.

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung von BeneFIX sollte die Infusionsgeschwindigkeit herabgesetzt oder die Infusion abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze

Es liegen Berichte vor über Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze während der Verabreichung von BeneFIX. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Berichten beobachtet. Um die Möglichkeit einer Agglutination zu minimieren ist es wichtig, die Blutmenge, die in das Infusionsbesteck gelangt, zu begrenzen. Es darf kein Blut in die Spritze gelangen. Wenn eine Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder in der Spritze bemerkt wird, muss das gesamte Material (Schlauchsystem, Spritze, BeneFIX-Lösung) verworfen und der Verabreichungsvorgang mit einer neuen Packung wiederholt werden.

### Kontinuierliche Infusion

Die Anwendung als kontinuierliche Infusion ist nicht zugelassen und wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Überempfindlichkeit

Es können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen mit BeneFIX auftreten. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Es wurden bei Faktor-IX-Produkten, einschließlich BeneFIX, potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie bei Anzeichen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels abbrechen und sich an ihren Arzt wenden. Sie sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, darunter Atembeschwerden, Kurzatmigkeit, Schwellung, Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Engegefühl im Brustbereich, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Stenoseatmung, Blutdruckabfall, verschwommenes Sehen und Anaphylaxie.

In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie. Bei Schock muss die Behandlung nach den aktuellen medizinischen Leitlinien zur Schocktherapie erfolgen. Im Falle von schweren allergischen Reaktionen sollten alternative hämostatische Maßnahmen ergriffen werden.

#### Hemmkörper

Bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden (previously treated patients; PTPs), werden gelegentlich Hemmkörper nachgewiesen. Da ein mit BeneFIX behandelter PTP während der klinischen Studien einen klinisch relevanten Hemmkörper niedrigen Titers entwickelte und da zur Antigenität des rekombinanten Faktor IX noch wenig Erfahrungswerte vorliegen, müssen Patienten, die mit BeneFIX behandelt werden, sorgfältig auf die Bildung von Faktor-IX-Hemmkörpern hin überwacht werden. Für diese Hemmkörper muss unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren eine Titration in Bethesda-Einheiten (B.U.) durchgeführt werden.

In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen berichtet. Deshalb sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf die Anwesenheit eines Hemmkörpers untersucht werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxierisiko bei fortgesetzter Faktor-IX-Behandlung aufweisen können. Vorläufige Informationen weisen auf eine mögliche Beziehung zwischen dem Vorliegen größerer Deletionsmutationen innerhalb des Faktor-IX-Gens eines Patienten und einem gesteigerten Risiko einer Hemmkörperbildung und einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion hin. Patienten, bei denen größere Deletionsmutationen innerhalb des Faktor-IX-Gens bekannt sind, sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome akuter Überempfindlichkeitsreaktionen hin überwacht werden, insbesondere während der Frühphase der erstmaligen Exposition an das Produkt.

Aufgrund des Risikos von allergischen Reaktionen auf Faktor-IX-Konzentrate sollte die initiale Gabe von Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter klinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie von allergischen Reaktionen erfolgen kann.

#### Thrombotische Ereignisse

Obwohl BeneFIX nur Faktor IX enthält, muss das Risiko einer Thrombosebildung und einer Verbrauchskoagulopathie (DIC) berücksichtigt werden. Da bei Verwendung von Faktor-IX-Komplex-Konzentraten in der Vergangenheit thromboembolische Komplikationen beobachtet wurden, können Produkte, die Faktor IX enthalten, eine potenzielle Gefährdung für Patienten darstellen, die Anzeichen einer Fibrinolyse aufweisen oder an Verbrauchskoagulopathie (DIC) leiden. Wegen des möglichen Risikos thromboembolischer Komplikationen ist bei Patienten mit Lebererkrankungen, bei frisch operierten Patienten, bei Neugeborenen und bei Patienten, bei denen das Risiko thrombotischer Ereignisse oder einer Verbrauchskoagulopathie besteht, eine klinische Beobachtung mit geeigneten biologischen Testverfahren erforderlich, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In den genannten Fällen muss der Nutzen einer Behandlung mit BeneFIX gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von BeneFIX als kontinuierliche Infusion sind nicht belegt (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8). Nach Markteinführung gab es Berichte über das Auftreten von Thrombosen, einschließlich des lebensbedrohlichen Vena-cava-superior-Syndroms (SVC-Syndrom) bei kritisch kranken Neugeborenen, die eine kontinuierliche Infusion von BeneFIX über einen zentralvenösen Katheter erhielten (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor IX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

#### Nephrotisches Syndrom

Es liegen Berichte über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranzinduktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen

Reaktionen in der Anamnese vor. Sicherheit und Wirksamkeit von BeneFIX zur Immuntoleranzinduktion wurden nicht nachgewiesen.

#### Besondere Populationen

Zur Behandlung von Patienten, die zuvor noch nicht mit Faktor-IX-Präparaten behandelt wurden (previously untreated patients; PUPs), liegen keine ausreichenden Ergebnisse aus klinischen Studien mit BeneFIX vor.

#### Dokumentation der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von BeneFIX an einen Patienten den Namen des Produkts und die Chargennummer zu dokumentieren, damit ein Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels hergestellt werden kann. Patienten können eines der abziehbaren Etiketten von der Durchstechflasche zur Dokumentation der Chargennummer in ihr Tagebuch kleben oder zur Meldung von Nebenwirkungen nutzen.

### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Blutgerinnungsfaktor-IX-(rDNA)-Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit Faktor-IX-Produkten durchgeführt. Wegen des seltenen Auftretens von Hämophilie B bei Frauen gibt es keine Erfahrung zur Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit. Deshalb sollte Faktor IX in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Die Wirkung von BeneFIX auf die Fruchtbarkeit ist nicht untersucht worden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

BeneFIX hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen und Stenoseatmung) wurden beobachtet und können in manchen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen. In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie und traten in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern auf (siehe auch Abschnitt 4.4). Es liegen Berichte vor über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranzinduktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen Reaktionen in der Anamnese.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln. Bei Auftreten solcher Hemmkörper kann sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In solchen Fällen wird die Kontaktaufnahme mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum empfohlen.



Es besteht ein potenzielles Risiko für thromboembolische Ereignisse nach der Verabreichung von Faktor-IX-Produkten, siehe Abschnitt 4.4.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred-Term-Level). Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bewertet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In der Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien mit Patienten berichtet wurden, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt worden waren, und solche, die bei der Anwendung nach der Markteinführung identifiziert wurden. Die Häufigkeiten basieren auf Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die in gepoolten klinischen Studien mit 224 Teilnehmern bei der Behandlung auftraten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigender Schwere angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Häufig <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Gelegentlich <math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zellulitis an der Infusionsstelle <sup>a</sup>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Faktor-IX-Hemmung <sup>b</sup>	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit <sup>c</sup>		Anaphylaktische Reaktion*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz <sup>d</sup>	Schwindelgefühl; Geschmacksstörung	Somnolenz; Tremor	
Augenerkrankungen			Sehstörungen <sup>e</sup>	
Herzkrankungen			Tachykardie <sup>f</sup>	
Gefäßerkrankungen		Phlebitis; Hitzegefühl <sup>g</sup>	Hypotonie <sup>h</sup>	Vena-cava-superior-Syndrom <sup>i,*</sup> ; tiefe Venenthrombose*; Thrombose*; Thrombophlebitis*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten <sup>i</sup>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen; Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag <sup>k</sup> ; Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Niereninfarkt <sup>l</sup>	

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Brustkorb- beschwerden <sup>o</sup> ; Reaktion an der Infusionsstelle <sup>n</sup> ; Schmerzen an der Infusionsstelle <sup>m</sup>		Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie*
Untersuchungen				Unzureichende Faktor-IX- Recovery <sup>p, *</sup>
<p>* Nebenwirkung nach Markteinführung identifiziert</p> <p><sup>a</sup> einschließlich Zellulitis</p> <p><sup>b</sup> transiente Bildung niedrigtitriger Hemmkörper</p> <p><sup>c</sup> einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit, Angioödem, Bronchospasmus, Stenoseatmung, Dyspnoe und Laryngospasmus</p> <p><sup>d</sup> einschließlich Migräne, Sinuskopfschmerz</p> <p><sup>e</sup> einschließlich szintillierendes Skotom und verschwommenes Sehen</p> <p><sup>f</sup> einschließlich erhöhte Herzfrequenz, Sinustachykardie</p> <p><sup>g</sup> einschließlich Hitzewallung, Wärmegefühl, warme Haut</p> <p><sup>h</sup> einschließlich erniedrigter Blutdruck</p> <p><sup>i</sup> Vena-cava-superior-Syndrom (SVC-Syndrom) bei Neugeborenen in kritischem Zustand während der Verabreichung einer kontinuierlichen Infusion von BeneFIX durch einen Zentralvenenkatheter</p> <p><sup>j</sup> einschließlich Husten mit Auswurf</p> <p><sup>k</sup> einschließlich makulöser, papulöser oder makulo-papulöser Ausschlag</p> <p><sup>l</sup> entwickelt bei einem Hepatitis-C-Antikörper-positivem Patienten 12 Tage nach einer wegen einer Blutung gegebenen BeneFIX-Dosis.</p> <p><sup>m</sup> einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Infusionsstelle</p> <p><sup>n</sup> einschließlich Juckreiz an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle</p> <p><sup>o</sup> einschließlich Brustkorbschmerz, Brustenge</p> <p><sup>p</sup> Wurde so gemeldet. Es wurde kein Preferred Term aus der MedDRA-Datenbank 17.1 abgerufen.</p>				

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Überempfindlichkeits-/ allergische Reaktionen

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung von BeneFIX siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

### Entwicklung von Hemmkörpern

Bei 1 von 65 mit BeneFIX behandelten Patienten (darunter 9 Patienten, die nur an der Chirurgiestudie teilnahmen), die zuvor Plasmaprodukte erhalten hatten, wurde ein klinisch relevanter niedrigtitriger Hemmkörper nachgewiesen. Bei diesem Patienten konnte die Behandlung mit BeneFIX fortgesetzt werden, ohne dass ein Anstieg des Hemmkörpertiters gegenüber den anamnestischen Werten oder anaphylaktische Reaktionen festgestellt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Allergische Reaktionen könnten bei Kindern häufiger auftreten als bei Erwachsenen.

Es gibt keine ausreichenden Daten, um Informationen über das Auftreten von Hemmkörpern bei PUPs zur Verfügung stellen zu können (siehe auch Abschnitt 5.1).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung in Zusammenhang mit rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Produkten berichtet.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagischer Blutgerinnungsfaktor IX  
ATC-Code: B02BD09

#### Wirkmechanismus

BeneFIX enthält den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX (Nonacog alfa). Bei dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX handelt es sich um ein einkettiges Glykoprotein mit einer relativen Molekülmasse von ca. 55.000 Dalton, das zur Familie der Serinproteasen der Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnungsfaktoren gehört. Der rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX ist ein rekombinantes therapeutisches Protein, dessen strukturelle und funktionelle Eigenschaften mit denen des endogenen Faktor IX vergleichbar sind. Faktor IX wird durch einen Komplex aus Faktor VII und Gewebefaktor auf exogenem Weg (extrinsisches System) sowie durch Faktor XIa auf endogenem Weg (intrinsisches System) aktiviert. Der aktivierte Faktor IX aktiviert in Verbindung mit dem aktivierten Faktor VIII den Faktor X. Dies führt zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das dann Fibrinogen in Fibrin umsetzt. Damit wird die Blutgerinnung (Gerinnungsbildung) ermöglicht. Die Aktivität des Faktors IX ist bei Hämophilie B entweder nicht vorhanden oder aber stark vermindert. Eine Substitutionstherapie kann erforderlich sein.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische hereditäre Blutgerinnungsstörung aufgrund eines verminderten Faktor-IX-Spiegels, die, entweder spontan oder aufgrund eines Unfalls oder chirurgischen Eingriffs, zu einer profusen Blutung in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen führt. Da bei Substitutionstherapie der Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht wird, werden eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und eine Abnahme der Blutungstendenz möglich.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeitsanalyse in Studie 3090A1-301-WW basierte auf 22 auswertbaren pädiatrischen Patienten, die ein Prophylaxeregime erhielten, darunter 4 Patienten, die nach kurzer Zeit der Bedarfsbehandlung zur Prophylaxebehandlung wechselten. 2 Patienten unterzogen sich operativen Eingriffen (Beschneidung und Einsatz eines Portkatheters). Die Sicherheitsanalyse von 25 auswertbaren Patienten zeigte ein erwartungsgemäßes Sicherheitsprofil. Das einzige dokumentierte schwerwiegende Ereignis, welches mit BeneFIX im Zusammenhang stand, wurde bei dem einzigen eingeschlossenen PUP berichtet, bei dem Überempfindlichkeit und Entwicklung von Hemmkörpern auftrat.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Infusion von BeneFIX in 56 PTP-Patienten (Ausgangswerte) mit Hämophilie B zeigte eine In-vivo-Recovery von 15 bis 62 % (Mittelwert:  $33,7 \pm 10,3$  %). Eine Internationale Einheit BeneFIX zeigte einen mittleren Anstieg von 0,75 I.E./dl (Streuung: 0,3 bis 1,4 I.E./dl) des Spiegels des im Blut zirkulierenden Faktor IX. Die biologische Halbwertszeit liegt zwischen 11 und 36 Stunden (Mittelwert:  $19,3 \pm 5,0$  Stunden).

Für einen Teil der 56 Patienten liegen Werte vom Ausgangszeitpunkt bis hin zu 24 Monaten vor. Die pharmakokinetischen Daten für diese Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

**Tabelle 1: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter der Aktivität von BeneFIX bei vorbehandelten Patienten (nach Monaten).**

Parameter	Monat	n	Mittelwert	Median	SA	Bereich	95%-KI
Recovery (%)	0	56	33,7	31,5	10,31	15,3 bis 62,2	30,9, 36,4
	6	53	31,8	31,0	9,04	15,3 bis 56,7	29,4, 34,3
	12	50	31,3	30,5	8,75	16,2 bis 53,1	28,8, 33,7
	18	47	30,7	28,9	9,24	12,6 bis 62,1	28,0, 33,5
	24	47	31,0	30,6	8,80	16,2 bis 59,4	28,4, 33,6
F-IX-Anstieg (I.E./dl pro I.E./kg)	0	56	0,75	0,70	0,23	0,34 bis 1,38	0,69, 0,81
	6	53	0,71	0,69	0,20	0,34 bis 1,26	0,65, 0,76
	12	50	0,70	0,68	0,19	0,36 bis 1,18	0,64, 0,75
	18	47	0,68	0,64	0,21	0,28 bis 1,38	0,62, 0,74
	24	47	0,69	0,68	0,20	0,36 bis 1,32	0,63, 0,75
Eliminationshalbwertszeit (h)	0	56	19,3	19,1	4,97	11,1 bis 36,4	18,0, 20,7
	6	53	19,8	18,2	6,26	9,6 bis 38,2	18,1, 21,6
	12	49	18,5	16,6	5,89	10,6 bis 33,7	16,8, 20,2
	18	46	18,9	16,3	7,02	10,7 bis 38,3	16,8, 21,0
	24	45	18,9	17,3	6,84	10,9 bis 42,2	16,8, 20,9
AUC <sub>0-∞</sub> (I.E. × h/dl)	0	56	619,8	605,2	155,7	366,5 bis 1.072,6	578,1, 661,5
	6	53	579,8	562,2	146,1	330,9 bis 900,1	539,5, 620,1
	12	49	575,7	566,0	151,0	290,3 bis 1.080,8	532,4, 619,1
	18	46	561,8	560,9	155,6	254,5 bis 940,8	515,7, 608,0
	24	45	577,6	551,7	154,7	284,1 bis 1.045,4	531,1, 624,1
Halbwertszeit Anfangsphase (h)	0	54	2,0	1,5	1,60	0,07 bis 5,73	1,6, 2,5
	6	52	2,3	1,0	2,62	0,12 bis 9,98	1,5, 3,0
	12	48	2,2	1,2	2,70	0,13 bis 14,34	1,5, 3,0
	18	44	2,0	1,3	1,94	0,13 bis 6,21	1,4, 2,6
	24	43	1,8	0,78	2,07	0,11 bis 7,43	1,1, 2,4
Clearance (ml/h/kg)	0	56	8,4	8,2	2,01	4,66 bis 13,64	7,86, 8,94
	6	53	9,2	8,9	2,48	5,55 bis 15,11	8,53, 9,89
	12	49	9,3	8,8	2,53	4,63 bis 17,22	8,56, 10,01
	18	46	9,6	8,9	2,85	5,31 bis 19,65	8,78, 10,47
	24	45	9,2	9,1	2,40	4,78 bis 17,60	8,52, 9,96
MRT (h)	0	56	26,0	25,8	6,07	15,81 bis 46,09	24,35, 27,60
	6	53	25,6	25,3	5,68	13,44 bis 42,26	24,01, 27,15
	12	49	24,6	22,2	6,47	14,83 bis 38,75	22,75, 26,47
	18	46	24,7	22,7	7,40	15,30 bis 50,75	22,55, 26,94
	24	45	25,1	23,9	6,94	15,65 bis 47,52	23,00, 27,17

Die Ergebnisse schließen einen Patienten, bei dem nach 9 Monaten das Auftreten eines Inhibitors beobachtet wurde, aus.

AUC<sub>0 bis ∞</sub> = Fläche unter dem Zeitverlauf der Plasmakonzentration (*Area Under the Curve*)

MRT = Mittlere Verweildauer (*Mean Residence Time*)

SA = Standardabweichung

KI = Konfidenzintervall

Es wurde ein populationskinetisches Modell entwickelt, welches gesammelte Daten von 73 Patienten im Alter von 7 Monaten bis 60 Jahren verwendet. Tabelle 2 zeigt die mittels des finalen 2-Kompartiment-Modells geschätzten Parameter. Bei Säuglingen und Kindern fanden sich eine höhere Clearance, ein größeres Verteilungsvolumen, eine kürzere Halbwertszeit und eine niedrigere Recovery

als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Aufgrund fehlender Messpunkte bei pädiatrischen Patienten < 6 Jahre jenseits von 24 Stunden ist die terminale Phase nicht eindeutig beschrieben.

<b>Tabelle 2: Mittelwert ± Standardabweichung der pharmakokinetischen Parameter basierend auf individuellen Bayes-Schätzungen aus einer Populationskinetik</b>					
Altersgruppe (Jahre)	Säuglinge (< 2)	Kinder (2 bis < 6)	Kinder (6 bis < 12)	Jugendliche (12 bis < 18)	Erwachsene (18 bis 60)
Anzahl Patienten	7	16	1	19	30
Clearance (ml/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Eliminationshalbwertszeit (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Faktor-IX-Anstieg (I.E./dl pro I.E./kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

Im Vergleich zu plasmatischem Faktor IX war die Recovery von BeneFIX um 28 % niedriger. Pharmakokinetische Parameter von BeneFIX nach intravenöser Einzel- und Mehrfachdosis wurden auch bei verschiedenen Tierarten bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter, die aus vergleichenden Studien von BeneFIX und plasmatischem Faktor IX erhalten wurden, waren mit denen aus Humanstudien vergleichbar. Strukturunterschiede zwischen BeneFIX und plasmatischem Faktor IX scheinen zu unterschiedlicher Recovery im Vergleich zum plasmatischen Faktor IX beizutragen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen auf der Basis konventioneller Genotoxizitätsstudien kein spezifisches Risiko für den Menschen.

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität, zur Beeinträchtigung der Fertilität oder zur fetalen Entwicklung durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Sucrose

Glycin

L-Histidin

Polysorbat 80

#### Lösungsmittel

Natriumchlorid-Lösung

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es sollte nur das beige packte Infusionsset verwendet werden.

Behandlungsfehler können als Folge einer Adsorption des humanen Blutgerinnungsfaktor IX an der inneren Oberfläche einiger Infusionsbestecke auftreten.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Das rekonstituierte Produkt enthält kein Konservierungsmittel und sollte sofort, jedoch nicht später als 3 Stunden nach Rekonstitution, angewendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 3 Stunden bei Temperaturen bis 25 °C nachgewiesen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

2.000 I.E. Pulver in einer 10-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen (Chlorbutyl) und einem „Flip-off“-Deckel (Aluminium) und 5 ml klares, farbloses Lösungsmittel in einer vorgefüllten Spritze (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen für den Kolben (Brombutyl), einer Spritzenkappe (Brombutyl) und einem sterilen Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel zur Rekonstitution, einem sterilen Infusionsset, zwei Alkoholtupfern, einem Heftpflaster und einem Tupfer aus Verbandmull.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nach dem Auflösen des lyophilisierten Pulvers zur Injektion mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (0,234 % w/v Natriumchlorid-Lösung) aus der Fertigspritze wird BeneFIX als intravenöse Infusion verabreicht (für Anleitungen zur Rekonstitution siehe auch Abschnitt 3 der Packungsbeilage).

Nach dem Auflösen enthält BeneFIX Polysorbat 80, das bekanntermaßen die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöht. Dies ist bei der Zubereitung und Verabreichung von BeneFIX zu beachten. Es ist wichtig, dass die Anwendungsempfehlungen in Abschnitt 4.2 genau eingehalten werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Da die Anwendung von BeneFIX als kontinuierliche Infusion nicht untersucht wurde, sollte BeneFIX nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt oder als Tropfinfusion gegeben werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/97/047/007

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.



## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält nominell 3.000 I.E. Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX). Nach der Rekonstitution mit den mitgelieferten 5 ml (0,234 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion enthält jeder Milliliter der Lösung etwa 600 I.E. Nonacog alfa.

Die Aktivität (I.E.) wird anhand eines Ein-Stufen-Tests gemäß Europäischer Pharmakopöe bestimmt. Die spezifische Aktivität von BeneFIX beträgt mindestens 200 I.E./mg Protein.

BeneFIX enthält den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX (INN = Nonacog alfa). Nonacog alfa ist ein gereinigtes einkettiges Protein mit 415 Aminosäuren. Die primäre Aminosäuresequenz ist vergleichbar mit der allelischen Form Ala<sup>148</sup> des aus Plasma hergestellten Faktors IX. Einige posttranslationale Modifikationen des rekombinanten Moleküls unterscheiden sich von denen des aus Plasma hergestellten Moleküls. Der rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX ist ein Glykoprotein, das von gentechnisch veränderten Säugetierzellen (Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters [CHO]) sezerniert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Weißes/ nahezu weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Mangel an Faktor IX)

BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

#### Überwachung der Behandlung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor-IX-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor IX kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss für unter- oder übergewichtige Patienten unter Umständen angepasst werden. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mittels einer Gerinnungsanalyse (Faktor-IX-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor-IX-Aktivität in Blutproben des Patienten können die Ergebnisse der Faktor-IX-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom

verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Dies ist besonders dann wichtig, wenn das Labor und/ oder die im Test verwendeten Reagenzien gewechselt werden.

### Dosierung

Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, von Ort und Ausmaß der Blutung und vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Die Zahl der verabreichten Faktor-IX-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.), entsprechend dem aktuellen WHO-Standard für Faktor-IX-Produkte, angegeben. Die Faktor-IX-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor IX im Plasma) angegeben.

1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor-IX-Aktivität entspricht der Menge an Faktor IX in 1 ml normalem menschlichen Plasma.

### Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an BeneFIX kann auf Grundlage der Beobachtung erfolgen, dass 1 Einheit der Faktor-IX-Aktivität pro kg Körpergewicht bei Patienten  $\geq 12$  Jahre den Spiegel an zirkulierendem Faktor IX durchschnittlich um ca. 0,8 I.E./dl (Streubreite: 0,4 bis 1,4 I.E./dl) erhöht (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

Die benötigte Dosis wird unter Verwendung der nachfolgenden Formel bestimmt:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche Faktor-IX-} \\ \text{Einheiten (I.E.)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Körpergewicht} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{erwünschter Faktor-IX-} \\ \text{Anstieg (\%)} \text{ oder} \\ \text{(I.E./dl)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{reziproke} \\ \text{beobachtete} \\ \text{Recovery} \end{array}$$

Beispiel: Für eine Recovery von 0,8 I.E./dl lautet die Formel:

$$\begin{array}{l} \text{Erforderliche Faktor-IX-} \\ \text{Einheiten (I.E.)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Körpergewicht} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{erwünschter Faktor-IX-} \\ \text{Anstieg (\%)} \text{ oder} \\ \text{(I.E./dl)} \end{array} \times 1,3 \text{ I.E./kg}$$

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten.

Im Falle folgender hämorrhagischer Ereignisse darf die Faktor-IX-Aktivität im angegebenen Zeitraum nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätsspiegel (in % des Normalwerts oder in I.E./dl) fallen. Folgende Tabelle kann als Richtlinie für Blutungsepisoden und chirurgische Eingriffe verwendet werden:

<b>Grad der Blutung/ Operationsart</b>	<b>Benötigter Faktor-IX-Spiegel (in % oder I.E./dl)</b>	<b>Dosierungshäufigkeit (Stunden)/Therapiedauer (Tage)</b>
<b>Blutung</b>		
Frühe Gelenks-, Muskel- oder orale Blutung	20 bis 40	Alle 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung, angezeigt durch Schmerzen, gestillt oder eine Wundheilung erreicht ist.
Mittelschwere Gelenks- oder Muskelblutung, Hämatome	30 bis 60	Die Infusion alle 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder mehr wiederholen, bis Schmerzen und akute Funktionseinschränkungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 bis 100	Die Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patient außer Gefahr ist.
<b>Chirurgische Eingriffe</b>		
Kleine, einschließlich Zahnextraktion	30 bis 60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
Große	80 bis 100 (prä- und postoperativ)	Die Infusion bis zur adäquaten Wundheilung alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, danach die Therapie für mindestens 7 weitere Tage fortsetzen, um eine Faktor-IX-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten.

### Prophylaxe

BeneFIX kann zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B verabreicht werden. In einer klinischen Studie wurde zur routinemäßigen Sekundärprophylaxe bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden (previously treated patients; PTPs), eine durchschnittliche Dosis von 40 I.E./kg (Bereich: 13 bis 78 I.E./kg) in 3- bis 4-tägigem Abstand verabreicht.

In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Kinder und Jugendliche

Es gibt für Kinder im Alter unter 6 Jahren in begrenztem Umfang Daten zur Bedarfsbehandlung und Behandlung bei chirurgischen Eingriffen mit BeneFIX.

Die mittlere Prophylaxedosis ( $\pm$  Standardabweichung) betrug 63,7 ( $\pm$  19,1) I.E./kg verabreicht in 3- bis 7-tägigem Abstand. Bei jüngeren Patienten können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Der Faktor-IX-Verbrauch zur Routineprophylaxe betrug bei den 22 auswertbaren Patienten pro Jahr 4.607 ( $\pm$  1.849) I.E./kg bzw. monatlich 378 ( $\pm$  152) I.E./kg.

Entsprechend der klinischen Indikation müssen sowohl die Faktor-IX-Aktivität im Plasma als auch die pharmakokinetischen Parameter, wie z. B. Recovery und Halbwertszeit, gründlich überwacht werden, um die Dosierung je nach Bedarf anzupassen. Wenn wiederholt Dosen  $>$  100 I.E./kg während der Routineprophylaxe oder der Behandlung benötigt wurden, sollte ein Wechsel zu einem anderen Faktor-IX-Produkt in Erwägung gezogen werden.

### Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit BeneFIX war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen, um feststellen zu können, ob diese Patienten anders auf die Behandlung reagieren als jüngere Patienten. Wie bei allen Patienten, die mit BeneFIX behandelt werden, sollte die Dosis auch bei älteren Patienten individuell angepasst werden.

### Art der Anwendung

BeneFIX wird nach Auflösen des lyophilisierten Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung mit einer sterilen 0,234%igen Natriumchlorid-Lösung intravenös verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

BeneFIX muss langsam injiziert werden. In den meisten Fällen wurde eine Injektionsrate von 4 ml pro Minute verwendet. Die Injektionsrate sollte so gewählt werden, wie sie für den Patienten angenehm ist.

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung von BeneFIX sollte die Infusionsgeschwindigkeit herabgesetzt oder die Infusion abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze

Es liegen Berichte vor über Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze während der Verabreichung von BeneFIX. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Berichten beobachtet. Um die Möglichkeit einer Agglutination zu minimieren ist es wichtig, die Blutmenge, die in das Infusionsbesteck gelangt, zu begrenzen. Es darf kein Blut in die Spritze gelangen. Wenn eine Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder in der Spritze bemerkt wird, muss das gesamte Material (Schlauchsystem, Spritze, BeneFIX-Lösung) verworfen und der Verabreichungsvorgang mit einer neuen Packung wiederholt werden.

### Kontinuierliche Infusion

Die Anwendung als kontinuierliche Infusion ist nicht zugelassen und wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Überempfindlichkeit

Es können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen mit BeneFIX auftreten. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Es wurden bei Faktor-IX-Produkten, einschließlich BeneFIX, potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie bei Anzeichen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels abbrechen und sich an ihren Arzt wenden. Sie sollten über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, darunter Atembeschwerden, Kurzatmigkeit, Schwellung, Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Engegefühl im Brustbereich, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Stenoseatmung, Blutdruckabfall, verschwommenes Sehen und Anaphylaxie.

In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie. Bei Schock muss die Behandlung nach den aktuellen medizinischen Leitlinien zur Schocktherapie erfolgen. Im Falle von schweren allergischen Reaktionen sollten alternative hämostatische Maßnahmen ergriffen werden.

#### Hemmkörper

Bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden (previously treated patients; PTPs), werden gelegentlich Hemmkörper nachgewiesen. Da ein mit BeneFIX behandelter PTP während der klinischen Studien einen klinisch relevanten Hemmkörper niedrigen Titers entwickelte und da zur Antigenität des rekombinanten Faktor IX noch wenig Erfahrungswerte vorliegen, müssen Patienten, die mit BeneFIX behandelt werden, sorgfältig auf die Bildung von Faktor-IX-Hemmkörpern hin überwacht werden. Für diese Hemmkörper muss unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren eine Titration in Bethesda-Einheiten (B.U.) durchgeführt werden.

In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen berichtet. Deshalb sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf die Anwesenheit eines Hemmkörpers untersucht werden. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxierisiko bei fortgesetzter Faktor-IX-Behandlung aufweisen können. Vorläufige Informationen weisen auf eine mögliche Beziehung zwischen dem Vorliegen größerer Deletionsmutationen innerhalb des Faktor-IX-Gens eines Patienten und einem gesteigerten Risiko einer Hemmkörperbildung und einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion hin. Patienten, bei denen größere Deletionsmutationen innerhalb des Faktor-IX-Gens bekannt sind, sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome akuter Überempfindlichkeitsreaktionen hin überwacht werden, insbesondere während der Frühphase der erstmaligen Exposition an das Produkt.

Aufgrund des Risikos von allergischen Reaktionen auf Faktor-IX-Konzentrate sollte die initiale Gabe von Faktor IX nach Ermessen des behandelnden Arztes unter klinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie von allergischen Reaktionen erfolgen kann.

#### Thrombotische Ereignisse

Obwohl BeneFIX nur Faktor IX enthält, muss das Risiko einer Thrombosebildung und einer Verbrauchskoagulopathie (DIC) berücksichtigt werden. Da bei Verwendung von Faktor-IX-Komplex-Konzentraten in der Vergangenheit thromboembolische Komplikationen beobachtet wurden, können Produkte, die Faktor IX enthalten, eine potenzielle Gefährdung für Patienten darstellen, die Anzeichen einer Fibrinolyse aufweisen oder an Verbrauchskoagulopathie (DIC) leiden. Wegen des möglichen Risikos thromboembolischer Komplikationen ist bei Patienten mit Lebererkrankungen, bei frisch operierten Patienten, bei Neugeborenen und bei Patienten, bei denen das Risiko thrombotischer Ereignisse oder einer Verbrauchskoagulopathie besteht, eine klinische Beobachtung mit geeigneten biologischen Testverfahren erforderlich, um Frühzeichen einer thrombotischen Komplikation oder einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In den genannten Fällen muss der Nutzen einer Behandlung mit BeneFIX gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von BeneFIX als kontinuierliche Infusion sind nicht belegt (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.8). Nach Markteinführung gab es Berichte über das Auftreten von Thrombosen, einschließlich des lebensbedrohlichen Vena-cava-superior-Syndroms (SVC-Syndrom) bei kritisch kranken Neugeborenen, die eine kontinuierliche Infusion von BeneFIX über einen zentralvenösen Katheter erhielten (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor IX das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

#### Nephrotisches Syndrom

Es liegen Berichte über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranzinduktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen

Reaktionen in der Anamnese vor. Sicherheit und Wirksamkeit von BeneFIX zur Immuntoleranzinduktion wurden nicht nachgewiesen.

#### Besondere Populationen

Zur Behandlung von Patienten, die zuvor noch nicht mit Faktor-IX-Präparaten behandelt wurden (previously untreated patients; PUPs), liegen keine ausreichenden Ergebnisse aus klinischen Studien mit BeneFIX vor.

#### Dokumentation der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von BeneFIX an einen Patienten den Namen des Produkts und die Chargennummer zu dokumentieren, damit ein Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels hergestellt werden kann. Patienten können eines der abziehbaren Etiketten von der Durchstechflasche zur Dokumentation der Chargennummer in ihr Tagebuch kleben oder zur Meldung von Nebenwirkungen nutzen.

### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Blutgerinnungsfaktor-IX-(rDNA)-Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit Faktor-IX-Produkten durchgeführt. Wegen des seltenen Auftretens von Hämophilie B bei Frauen gibt es keine Erfahrung zur Anwendung von Faktor IX während der Schwangerschaft und Stillzeit. Deshalb sollte Faktor IX in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Die Wirkung von BeneFIX auf die Fruchtbarkeit ist nicht untersucht worden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

BeneFIX hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen und Stenoseatmung) wurden beobachtet und können in manchen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen. In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie und traten in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern auf (siehe auch Abschnitt 4.4). Es liegen Berichte vor über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Immuntoleranzinduktion bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und allergischen Reaktionen in der Anamnese.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX entwickeln. Bei Auftreten solcher Hemmkörper kann sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In solchen Fällen wird die Kontaktaufnahme mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum empfohlen.

Es besteht ein potenzielles Risiko für thromboembolische Ereignisse nach der Verabreichung von Faktor-IX-Produkten, siehe Abschnitt 4.4.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred-Term-Level). Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bewertet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In der Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien mit Patienten berichtet wurden, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt worden waren, und solche, die bei der Anwendung nach der Markteinführung identifiziert wurden. Die Häufigkeiten basieren auf Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die in gepoolten klinischen Studien mit 224 Teilnehmern bei der Behandlung auftraten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigender Schwere angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Häufig <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Gelegentlich <math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zellulitis an der Infusionsstelle <sup>a</sup>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Faktor-IX-Hemmung <sup>b</sup>	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit <sup>c</sup>		Anaphylaktische Reaktion*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz <sup>d</sup>	Schwindelgefühl; Geschmacksstörung	Somnolenz; Tremor	
Augenerkrankungen			Sehstörungen <sup>e</sup>	
Herzkrankungen			Tachykardie <sup>f</sup>	
Gefäßerkrankungen		Phlebitis; Hitzegefühl <sup>g</sup>	Hypotonie <sup>h</sup>	Vena-cava-superior-Syndrom <sup>i,*</sup> ; tiefe Venenthrombose*; Thrombose*; Thrombophlebitis*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten <sup>i</sup>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen; Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag <sup>k</sup> ; Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Niereninfarkt <sup>l</sup>	

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Brustkorb- beschwerden <sup>o</sup> ; Reaktion an der Infusionsstelle <sup>n</sup> ; Schmerzen an der Infusionsstelle <sup>m</sup>		Unzureichendes Ansprechen auf die Therapie*
Untersuchungen				Unzureichende Faktor-IX- Recovery <sup>p, *</sup>
<p>* Nebenwirkung nach Markteinführung identifiziert</p> <p><sup>a</sup> einschließlich Zellulitis</p> <p><sup>b</sup> transiente Bildung niedrigtitriger Hemmkörper</p> <p><sup>c</sup> einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit, Angioödem, Bronchospasmus, Stenoseatmung, Dyspnoe und Laryngospasmus</p> <p><sup>d</sup> einschließlich Migräne, Sinuskopfschmerz</p> <p><sup>e</sup> einschließlich szintillierendes Skotom und verschwommenes Sehen</p> <p><sup>f</sup> einschließlich erhöhte Herzfrequenz, Sinustachykardie</p> <p><sup>g</sup> einschließlich Hitzewallung, Wärmegefühl, warme Haut</p> <p><sup>h</sup> einschließlich erniedrigter Blutdruck</p> <p><sup>i</sup> Vena-cava-superior-Syndrom (SVC-Syndrom) bei Neugeborenen in kritischem Zustand während der Verabreichung einer kontinuierlichen Infusion von BeneFIX durch einen Zentralvenenkatheter</p> <p><sup>j</sup> einschließlich Husten mit Auswurf</p> <p><sup>k</sup> einschließlich makulöser, papulöser oder makulo-papulöser Ausschlag</p> <p><sup>l</sup> entwickelt bei einem Hepatitis-C-Antikörper-positivem Patienten 12 Tage nach einer wegen einer Blutung gegebenen BeneFIX-Dosis.</p> <p><sup>m</sup> einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Infusionsstelle</p> <p><sup>n</sup> einschließlich Juckreiz an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle</p> <p><sup>o</sup> einschließlich Brustkorbschmerz, Brustenge</p> <p><sup>p</sup> Wurde so gemeldet. Es wurde kein Preferred Term aus der MedDRA-Datenbank 17.1 abgerufen.</p>				

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Überempfindlichkeits-/ allergische Reaktionen

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung von BeneFIX siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

### Entwicklung von Hemmkörpern

Bei 1 von 65 mit BeneFIX behandelten Patienten (darunter 9 Patienten, die nur an der Chirurgiestudie teilnahmen), die zuvor Plasmaprodukte erhalten hatten, wurde ein klinisch relevanter niedrigtitriger Hemmkörper nachgewiesen. Bei diesem Patienten konnte die Behandlung mit BeneFIX fortgesetzt werden, ohne dass ein Anstieg des Hemmkörpertiters gegenüber den anamnestischen Werten oder anaphylaktische Reaktionen festgestellt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Allergische Reaktionen könnten bei Kindern häufiger auftreten als bei Erwachsenen.

Es gibt keine ausreichenden Daten, um Informationen über das Auftreten von Hemmkörpern bei PUPs zur Verfügung stellen zu können (siehe auch Abschnitt 5.1).



#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung in Zusammenhang mit rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Produkten berichtet.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagischer Blutgerinnungsfaktor IX  
ATC-Code: B02BD09

#### Wirkmechanismus

BeneFIX enthält den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX (Nonacog alfa). Bei dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX handelt es sich um ein einkettiges Glykoprotein mit einer relativen Molekülmasse von ca. 55.000 Dalton, das zur Familie der Serinproteasen der Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnungsfaktoren gehört. Der rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX ist ein rekombinantes therapeutisches Protein, dessen strukturelle und funktionelle Eigenschaften mit denen des endogenen Faktor IX vergleichbar sind. Faktor IX wird durch einen Komplex aus Faktor VII und Gewebefaktor auf exogenem Weg (extrinsisches System) sowie durch Faktor XIa auf endogenem Weg (intrinsisches System) aktiviert. Der aktivierte Faktor IX aktiviert in Verbindung mit dem aktivierten Faktor VIII den Faktor X. Dies führt zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das dann Fibrinogen in Fibrin umsetzt. Damit wird die Blutgerinnung (Gerinnungsbildung) ermöglicht. Die Aktivität des Faktors IX ist bei Hämophilie B entweder nicht vorhanden oder aber stark vermindert. Eine Substitutionstherapie kann erforderlich sein.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische hereditäre Blutgerinnungsstörung aufgrund eines verminderten Faktor-IX-Spiegels, die, entweder spontan oder aufgrund eines Unfalls oder chirurgischen Eingriffs, zu einer profusen Blutung in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen führt. Da bei Substitutionstherapie der Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht wird, werden eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und eine Abnahme der Blutungstendenz möglich.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeitsanalyse in Studie 3090A1-301-WW basierte auf 22 auswertbaren pädiatrischen Patienten, die ein Prophylaxeregime erhielten, darunter 4 Patienten, die nach kurzer Zeit der Bedarfsbehandlung zur Prophylaxebehandlung wechselten. 2 Patienten unterzogen sich operativen Eingriffen (Beschneidung und Einsatz eines Portkatheters). Die Sicherheitsanalyse von 25 auswertbaren Patienten zeigte ein erwartungsgemäßes Sicherheitsprofil. Das einzige dokumentierte schwerwiegende Ereignis, welches mit BeneFIX im Zusammenhang stand, wurde bei dem einzigen eingeschlossenen PUP berichtet, bei dem Überempfindlichkeit und Entwicklung von Hemmkörpern auftrat.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Infusion von BeneFIX in 56 PTP-Patienten (Ausgangswerte) mit Hämophilie B zeigte eine In-vivo-Recovery von 15 bis 62 % (Mittelwert:  $33,7 \pm 10,3$  %). Eine Internationale Einheit BeneFIX zeigte einen mittleren Anstieg von 0,75 I.E./dl (Streuung: 0,3 bis 1,4 I.E./dl) des Spiegels des im Blut zirkulierenden Faktor IX. Die biologische Halbwertszeit liegt zwischen 11 und 36 Stunden (Mittelwert:  $19,3 \pm 5,0$  Stunden).

Für einen Teil der 56 Patienten liegen Werte vom Ausgangszeitpunkt bis hin zu 24 Monaten vor. Die pharmakokinetischen Daten für diese Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

**Tabelle 1: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter der Aktivität von BeneFIX bei vorbehandelten Patienten (nach Monaten).**

Parameter	Monat	n	Mittelwert	Median	SA	Bereich	95%-KI
Recovery (%)	0	56	33,7	31,5	10,31	15,3 bis 62,2	30,9, 36,4
	6	53	31,8	31,0	9,04	15,3 bis 56,7	29,4, 34,3
	12	50	31,3	30,5	8,75	16,2 bis 53,1	28,8, 33,7
	18	47	30,7	28,9	9,24	12,6 bis 62,1	28,0, 33,5
	24	47	31,0	30,6	8,80	16,2 bis 59,4	28,4, 33,6
F-IX-Anstieg (I.E./dl pro I.E./kg)	0	56	0,75	0,70	0,23	0,34 bis 1,38	0,69, 0,81
	6	53	0,71	0,69	0,20	0,34 bis 1,26	0,65, 0,76
	12	50	0,70	0,68	0,19	0,36 bis 1,18	0,64, 0,75
	18	47	0,68	0,64	0,21	0,28 bis 1,38	0,62, 0,74
	24	47	0,69	0,68	0,20	0,36 bis 1,32	0,63, 0,75
Eliminationshalbwertszeit (h)	0	56	19,3	19,1	4,97	11,1 bis 36,4	18,0, 20,7
	6	53	19,8	18,2	6,26	9,6 bis 38,2	18,1, 21,6
	12	49	18,5	16,6	5,89	10,6 bis 33,7	16,8, 20,2
	18	46	18,9	16,3	7,02	10,7 bis 38,3	16,8, 21,0
	24	45	18,9	17,3	6,84	10,9 bis 42,2	16,8, 20,9
AUC <sub>0-∞</sub> (I.E. × h/dl)	0	56	619,8	605,2	155,7	366,5 bis 1.072,6	578,1, 661,5
	6	53	579,8	562,2	146,1	330,9 bis 900,1	539,5, 620,1
	12	49	575,7	566,0	151,0	290,3 bis 1.080,8	532,4, 619,1
	18	46	561,8	560,9	155,6	254,5 bis 940,8	515,7, 608,0
	24	45	577,6	551,7	154,7	284,1 bis 1.045,4	531,1, 624,1
Halbwertszeit Anfangsphase (h)	0	54	2,0	1,5	1,60	0,07 bis 5,73	1,6, 2,5
	6	52	2,3	1,0	2,62	0,12 bis 9,98	1,5, 3,0
	12	48	2,2	1,2	2,70	0,13 bis 14,34	1,5, 3,0
	18	44	2,0	1,3	1,94	0,13 bis 6,21	1,4, 2,6
	24	43	1,8	0,78	2,07	0,11 bis 7,43	1,1, 2,4
Clearance (ml/h/kg)	0	56	8,4	8,2	2,01	4,66 bis 13,64	7,86, 8,94
	6	53	9,2	8,9	2,48	5,55 bis 15,11	8,53, 9,89
	12	49	9,3	8,8	2,53	4,63 bis 17,22	8,56, 10,01
	18	46	9,6	8,9	2,85	5,31 bis 19,65	8,78, 10,47
	24	45	9,2	9,1	2,40	4,78 bis 17,60	8,52, 9,96
MRT (h)	0	56	26,0	25,8	6,07	15,81 bis 46,09	24,35, 27,60
	6	53	25,6	25,3	5,68	13,44 bis 42,26	24,01, 27,15
	12	49	24,6	22,2	6,47	14,83 bis 38,75	22,75, 26,47
	18	46	24,7	22,7	7,40	15,30 bis 50,75	22,55, 26,94
	24	45	25,1	23,9	6,94	15,65 bis 47,52	23,00, 27,17

Die Ergebnisse schließen einen Patienten, bei dem nach 9 Monaten das Auftreten eines Inhibitors beobachtet wurde, aus.

AUC<sub>0 bis ∞</sub> = Fläche unter dem Zeitverlauf der Plasmakonzentration (*Area Under the Curve*)

MRT = Mittlere Verweildauer (*Mean Residence Time*)

SA = Standardabweichung

KI = Konfidenzintervall

Es wurde ein populationskinetisches Modell entwickelt, welches gesammelte Daten von 73 Patienten im Alter von 7 Monaten bis 60 Jahren verwendet. Tabelle 2 zeigt die mittels des finalen 2-Kompartiment-Modells geschätzten Parameter. Bei Säuglingen und Kindern fanden sich eine höhere Clearance, ein größeres Verteilungsvolumen, eine kürzere Halbwertszeit und eine niedrigere Recovery

als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Aufgrund fehlender Messpunkte bei pädiatrischen Patienten < 6 Jahre jenseits von 24 Stunden ist die terminale Phase nicht eindeutig beschrieben.

<b>Tabelle 2: Mittelwert ± Standardabweichung der pharmakokinetischen Parameter basierend auf individuellen Bayes-Schätzungen aus einer Populationskinetik</b>					
Altersgruppe (Jahre)	Säuglinge (< 2)	Kinder (2 bis < 6)	Kinder (6 bis < 12)	Jugendliche (12 bis < 18)	Erwachsene (18 bis 60)
Anzahl Patienten	7	16	1	19	30
Clearance (ml/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Eliminationshalbwertszeit (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Faktor-IX-Anstieg (I.E./dl pro I.E./kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

Im Vergleich zu plasmatischem Faktor IX war die Recovery von BeneFIX um 28 % niedriger. Pharmakokinetische Parameter von BeneFIX nach intravenöser Einzel- und Mehrfachdosis wurden auch bei verschiedenen Tierarten bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter, die aus vergleichenden Studien von BeneFIX und plasmatischem Faktor IX erhalten wurden, waren mit denen aus Humanstudien vergleichbar. Strukturunterschiede zwischen BeneFIX und plasmatischem Faktor IX scheinen zu unterschiedlicher Recovery im Vergleich zum plasmatischen Faktor IX beizutragen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen auf der Basis konventioneller Genotoxizitätsstudien kein spezifisches Risiko für den Menschen.

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität, zur Beeinträchtigung der Fertilität oder zur fetalen Entwicklung durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Sucrose

Glycin

L-Histidin

Polysorbat 80

#### Lösungsmittel

Natriumchlorid-Lösung

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es sollte nur das beige packte Infusionsset verwendet werden.

Behandlungsfehler können als Folge einer Adsorption des humanen Blutgerinnungsfaktor IX an der inneren Oberfläche einiger Infusionsbestecke auftreten.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Das rekonstituierte Produkt enthält kein Konservierungsmittel und sollte sofort, jedoch nicht später als 3 Stunden nach Rekonstitution, angewendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 3 Stunden bei Temperaturen bis 25 °C nachgewiesen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

3000 I.E. Pulver in einer 10-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen (Chlorbutyl) und einem „Flip-off“-Deckel (Aluminium) und 5 ml klares, farbloses Lösungsmittel in einer vorgefüllten Spritze (Typ-I-Glas) mit einem Verschlussstopfen für den Kolben (Brombutyl), einer Spritzenkappe (Brombutyl) und einem sterilen Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel zur Rekonstitution, einem sterilen Infusionsset, zwei Alkoholtupfern, einem Heftpflaster und einem Tupfer aus Verbandmull.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nach dem Auflösen des lyophilisierten Pulvers zur Injektion mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (0,234 % w/v Natriumchlorid-Lösung) aus der Fertigspritze wird BeneFIX als intravenöse Infusion verabreicht (für Anleitungen zur Rekonstitution siehe auch Abschnitt 3 der Packungsbeilage).

Nach dem Auflösen enthält BeneFIX Polysorbat 80, das bekanntermaßen die Extraktionsrate von Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Polyvinylchlorid (PVC) erhöht. Dies ist bei der Zubereitung und Verabreichung von BeneFIX zu beachten. Es ist wichtig, dass die Anwendungsempfehlungen in Abschnitt 4.2 genau eingehalten werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Da die Anwendung von BeneFIX als kontinuierliche Infusion nicht untersucht wurde, sollte BeneFIX nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt oder als Tropfinfusion gegeben werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/97/047/008

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Wyeth BioPharma  
Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc., a subsidiary of Pfizer Inc.  
One Burt Road  
Andover MA 01810  
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Wyeth Farma S.A.  
Autovia del Norte. A-1, Km. 23. Desvio Algete, Km. 1, 28700 San Sebastian de los Reyes, Madrid  
Spanien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **AUSSENKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E. Nonacog alfa (rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX). Nach dem Auflösen mit den mitgelieferten 5 ml (0,234 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion enthält jeder Milliliter der Lösung etwa 50 I.E. Nonacog alfa.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sucrose, Glycin, L-Histidin, Natriumchlorid und Polysorbat 80

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche mit Pulver  
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel  
1 steriler Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel für die Rekonstitution  
1 steriles Infusionsset  
2 Alkoholtupfer  
1 Heftpflaster  
1 Tupfer aus Verbandmull

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur für die intravenöse Injektion und einmalige Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zum Auflösen nur die Fertigspritze mit Lösungsmittel aus der Packung verwenden.

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis:  
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach Auflösen verwenden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/047/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:  
Aktivität:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

BeneFIX 250

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**SCHALENDECKEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:  
Aktivität:

**5. WEITERE ANGABEN**

Intravenöse Anwendung.

Zur einmaligen Injektion.

Packungsbeilage beachten.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**INNENETIKETT DER WIRKSTOFFFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

BeneFIX 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)  
Intravenöse Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur einmaligen Injektion.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B. (Lot):  
Aktivität (Pot.):

Siehe vorderes Etikett (Lot, Exp., Pot.)

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

250 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Zum Auflösen nur die Fertigspritze aus der Packung verwenden.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER LÖSUNGSMITTELSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für BeneFIX.

Intravenöse Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Gesamten Inhalt verwenden.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

Pfizer Limited

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Enthält 5 ml 0,234 % Natriumchlorid-Lösung zur Injektion.

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **AUSSENKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E. Nonacog alfa (rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX). Nach dem Auflösen mit den mitgelieferten 5 ml (0,234 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion enthält jeder Milliliter der Lösung etwa 100 I.E. Nonacog alfa.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sucrose, Glycin, L-Histidin, Natriumchlorid und Polysorbat 80

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche mit Pulver  
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel  
1 steriler Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel für die Rekonstitution  
1 steriles Infusionsset  
2 Alkoholtupfer  
1 Heftpflaster  
1 Tupfer aus Verbandmull

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur für die intravenöse Injektion und einmalige Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zum Auflösen nur die Fertigspritze mit Lösungsmittel aus der Packung verwenden.



**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis:  
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach Auflösen verwenden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/047/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:  
Aktivität:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

BeneFIX 500

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**SCHALENDECKEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:  
Aktivität:

**5. WEITERE ANGABEN**

Intravenöse Anwendung.

Zur einmaligen Injektion.

Packungsbeilage beachten.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**INNENETIKETT DER WIRKSTOFFFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

BeneFIX 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)  
Intravenöse Anwendung.

**2. Hinweise zur ANWENDUNG**

Zur einmaligen Injektion.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B. (Lot):  
Aktivität (Pot.):

Siehe vorderes Etikett (Lot, Exp., Pot.)

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

500 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Zum Auflösen nur die Fertigspritze aus der Packung verwenden.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER LÖSUNGSMITTELSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für BeneFIX.

Intravenöse Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Gesamten Inhalt verwenden.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

Pfizer Limited

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Enthält 5 ml 0,234 % Natriumchlorid-Lösung zur Injektion.

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **AUSSENKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1.000 I.E. Nonacog alfa (rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX). Nach dem Auflösen mit den mitgelieferten 5 ml (0,234 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion enthält jeder Milliliter der Lösung etwa 200 I.E. Nonacog alfa.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sucrose, Glycin, L-Histidin, Natriumchlorid und Polysorbat 80.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche mit Pulver  
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel  
1 steriler Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel für die Rekonstitution  
1 steriles Infusionsset  
2 Alkoholtupfer  
1 Heftpflaster  
1 Tupfer aus Verbandmull

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur für die intravenöse Injektion und einmalige Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zum Auflösen nur die Fertigspritze mit Lösungsmittel aus der Packung verwenden.

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis:  
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach Auflösen verwenden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/047/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:  
Aktivität:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

BeneFIX 1000

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**SCHALENDECKEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:  
Aktivität:

**5. WEITERE ANGABEN**

Intravenöse Anwendung.

Zur einmaligen Injektion.

Packungsbeilage beachten.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**INNENETIKETT DER WIRKSTOFFFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

BeneFIX 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)  
Intravenöse Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur einmaligen Injektion.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B. (Lot):  
Aktivität (Pot.):

Siehe vorderes Etikett (Lot, Exp., Pot.)

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1.000 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Zum Auflösen nur die Fertigspritze aus der Packung verwenden.



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER LÖSUNGSMITTELSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für BeneFIX.

Intravenöse Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Gesamten Inhalt verwenden.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

Pfizer Limited

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Enthält 5 ml 0,234 % Natriumchlorid-Lösung zur Injektion.

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **AUSSENKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält nominell 2.000 I.E. Nonacog alfa (rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX). Nach dem Auflösen mit den mitgelieferten 5 ml (0,234 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion enthält jeder Milliliter der Lösung etwa 400 I.E. Nonacog alfa.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sucrose, Glycin, L-Histidin, Natriumchlorid und Polysorbat 80.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche mit Pulver  
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel  
1 steriler Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel zur Rekonstitution  
1 steriles Infusionsset  
2 Alkoholtupfer  
1 Heftpflaster  
1 Tupfer aus Verbandmull

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur für die intravenöse Injektion und einmalige Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zum Auflösen nur die Fertigspritze mit Lösungsmittel aus der Packung verwenden.

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis:  
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach Auflösen verwenden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/047/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:  
Aktivität:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

BeneFIX 2000

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**SCHALENDECKEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:  
Aktivität:

**5. WEITERE ANGABEN**

Intravenöse Anwendung.

Zur einmaligen Injektion.

Packungsbeilage beachten.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**INNENETIKETT DER WIRKSTOFFFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

BeneFIX 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)  
Intravenöse Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur einmaligen Injektion.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B. (Lot):  
Aktivität (Pot.):

Siehe vorderes Etikett (Lot, Exp., Pot.)

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2.000 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Zum Auflösen nur die Fertigspritze aus der Packung verwenden.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER LÖSUNGSMITTELSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für BeneFIX.

Intravenöse Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Gesamten Inhalt verwenden.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

Pfizer Limited

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Enthält 5 ml 0,234 % Natriumchlorid-Lösung zur Injektion

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **AUSSENKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält nominell 3.000 I.E. Nonacog alfa (rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX). Nach dem Auflösen mit den mitgelieferten 5 ml (0,234 %) Natriumchlorid-Lösung zur Injektion enthält jeder Milliliter der Lösung etwa 600 I.E. Nonacog alfa.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sucrose, Glycin, L-Histidin, Natriumchlorid und Polysorbat 80.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche mit Pulver  
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel  
1 steriler Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel zur Rekonstitution  
1 steriles Infusionsset  
2 Alkoholtupfer  
1 Heftpflaster  
1 Tupfer aus Verbandmull

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur für die intravenöse Injektion und einmalige Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zum Auflösen nur die Fertigspritze mit Lösungsmittel aus der Packung verwenden.

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis:  
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach Auflösen verwenden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/047/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:  
Aktivität:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

BeneFIX 3000



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**SCHALENDECKEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BeneFIX 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:  
Aktivität:

**5. WEITERE ANGABEN**

Intravenöse Anwendung.

Zur einmaligen Injektion.

Packungsbeilage beachten.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**INNENETIKETT DER WIRKSTOFFFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

BeneFIX 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)  
Intravenöse Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur einmaligen Injektion.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B. (Lot):  
Aktivität (Pot.):

Siehe vorderes Etikett (Lot, Exp., Pot.)

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

3.000 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Zum Auflösen nur die Fertigspritze aus der Packung verwenden.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER LÖSUNGSMITTELSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für BeneFIX.

Intravenöse Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Gesamten Inhalt verwenden.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

Pfizer Limited

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Enthält 5 ml 0,234 % Natriumchlorid-Lösung zur Injektion

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**BeneFIX 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**BeneFIX 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**BeneFIX 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**BeneFIX 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**BeneFIX 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX)

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist BeneFIX und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von BeneFIX beachten?
3. Wie ist BeneFIX anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist BeneFIX aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist BeneFIX und wofür wird es angewendet?**

BeneFIX ist ein mittels rekombinanter DNS-Technologie hergestelltes Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparat zur Injektion. Der wirksame Bestandteil in BeneFIX ist Nonacog alfa. Patienten mit angeborener Hämophilie B (Christmas-Erkrankung) haben nicht genügend Blutgerinnungsfaktor IX, um Blutungen zu kontrollieren. BeneFIX ersetzt bei Patienten mit Hämophilie B den Faktor IX und ermöglicht so die Blutgerinnung.

BeneFIX dient zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie B (angeborener Mangel an Faktor IX).

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von BeneFIX beachten?**

**BeneFIX darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Nonacog alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Hamsterproteine sind.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Suchen Sie sofort den Arzt auf, wenn die Blutung nicht wie erwartet aufhört.
- Es können allergische Reaktionen auftreten. Das Produkt kann Spuren von Hamsterproteinen enthalten (siehe „BeneFIX darf nicht angewendet werden“). Potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen (schwere allergische Reaktionen) wurden bei Faktor-IX-Produkten, einschließlich BeneFIX, beobachtet. Frühe Anzeichen von allergischen Reaktionen können sein: Atembeschwerden, Kurzatmigkeit, Schwellung, Nesselsucht, Juckreiz, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifende Atmung, niedriger Blutdruck, verschwommenes Sehen und Anaphylaxie (schwere allergische Reaktion, die Schluck- und/ oder Atembeschwerden, Rötungen oder Schwellungen im Gesicht und/ oder an den Händen hervorrufen kann).
- Wenn allergische oder anaphylaktoide Reaktionen auftreten, **beenden Sie sofort die Infusion, kontaktieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie sofort eine medizinische Notfalleinrichtung auf.** Im Falle von schweren allergischen Reaktionen sollte eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden.
- Bei Patienten, die bereits mit Faktor-IX-haltigen Produkten behandelt wurden, werden Aktivitäts-neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) nur gelegentlich nachgewiesen. Dennoch sollte – wie bei allen Faktor-IX-Produkten – während der Behandlung mit BeneFIX sorgfältig darauf geachtet werden, ob Sie Faktor-IX-Hemmkörper entwickeln.
- Forschungsergebnisse haben einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor-IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen gezeigt. Daher sollten Sie, wenn Sie allergische Reaktionen, wie z. B. die oben beschriebenen entwickeln, auf die Anwesenheit eines Hemmkörpers hin untersucht werden. Es sollte bedacht werden, dass Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxierisiko bei zukünftiger Behandlung mit BeneFIX aufweisen können.
- Die Bildung von Faktor IX im Körper wird durch das Faktor-IX-Gen kontrolliert. Patienten, die bestimmte Mutationen, innerhalb ihres Faktor-IX-Gens aufweisen, wie z. B. größere Deletion, haben möglicherweise eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Faktor-IX-Hemmkörpers und/ oder einer allergischen Reaktion. Wenn somit bekannt ist, dass Sie eine solche Mutation haben, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise engherziger auf Anzeichen einer allergischen Reaktion hin überwachen, insbesondere, wenn Sie erstmals BeneFIX erhalten.
- Aufgrund des Risikos von allergischen Reaktionen mit Faktor IX sollten die anfänglichen Verabreichungen von BeneFIX unter klinischer Beobachtung durchgeführt werden, wodurch gegebenenfalls eine angemessene Therapie von allergischen Reaktionen erfolgen kann.
- Auch bei Abwesenheit eines Faktor-IX-Hemmkörpers können höhere Dosen von BeneFIX notwendig werden, als bei der Behandlung mit anderen aus Plasma hergestellten Faktor-IX-Präparaten, die Sie möglicherweise zuvor erhalten haben. Deshalb muss eine engherzige Überwachung der Faktor-IX-Aktivität im Plasma (womit die Fähigkeit Ihres Bluts zur Blutgerinnung gemessen wird) durchgeführt werden, um die Dosierung gegebenenfalls anpassen zu können. Wenn die Blutung nicht mit der empfohlenen Dosis kontrolliert werden kann, nehmen Sie Kontakt mit Ihrem Arzt auf.
- Wenn Sie an Leber- oder Herzerkrankungen leiden oder sich kürzlich einer Operation unterzogen haben, besteht ein erhöhtes Risiko für Störungen der Blutgerinnung (Koagulation).
- Es wurde über eine Nierenerkrankung (nephrotisches Syndrom) nach Gabe hoher Dosen von aus Plasma hergestelltem Faktor IX bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern berichtet, in deren Vorgeschichte allergische Reaktionen auftraten.

- Zur Behandlung von zuvor unbehandelten Patienten mit BeneFIX (Patienten, die nie zuvor eine Faktor-IX-Infusion erhielten), liegen keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien vor.
- Es wird empfohlen, dass Sie bei jeder Verabreichung von BeneFIX den Produktnamen und die Chargennummer dokumentieren. Sie können eines der abziehbaren Etiketten von der Durchstechflasche zur Dokumentation der Chargennummer in Ihr Tagebuch kleben oder zur Meldung von Nebenwirkungen nutzen.

### **Anwendung von BeneFIX zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/ anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/ angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/ anzuwenden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sollten Sie BeneFIX nur nach ausdrücklicher ärztlicher Anweisung anwenden. Es ist nicht bekannt, ob BeneFIX zu einer Schädigung des Fötus führt, wenn es in der Schwangerschaft angewendet wird. Im Falle einer eintretenden Schwangerschaft oder in der Stillzeit kann Ihr Arzt Ihnen zum Absetzen der Behandlung mit BeneFIX raten.

Fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

BeneFIX hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **3. Wie ist BeneFIX anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Dosierung von BeneFIX wird von Ihrem Arzt festgelegt. Die Dosierung und die Behandlungsdauer hängen von Ihrem individuellen Bedarf für die Faktor-IX-Substitutionstherapie und davon ab, wie schnell Ihr Körper Faktor IX verarbeitet, was regelmäßig überprüft wird. Möglicherweise bemerken Sie einen Unterschied in der Dosis, die Sie erhalten, wenn Sie von einem aus Plasma hergestellten Faktor-IX-Produkt zu BeneFIX wechseln.

Im Ermessen des Arztes kann während der Behandlung mit BeneFIX eine Dosisänderung erfolgen.

### **Auflösung und Verabreichung**

Die unten beschriebene Vorgehensweise stellt nur eine Richtlinie für das Auflösen und die Verabreichung von BeneFIX dar. Die Patienten sollten die genauen Anweisungen zur Venenpunktion befolgen, die von ihrem Arzt zur Verfügung gestellt werden.

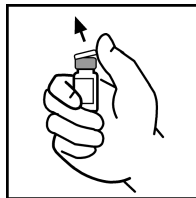
Nachdem das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (eine Natriumchlorid [Salz]-Lösung) aus der Fertigspritze aufgelöst wurde, wird BeneFIX mittels intravenöser (i.v.) Infusion verabreicht.

Waschen Sie sich stets Ihre Hände bevor Sie die folgenden Verfahren durchführen. Bitte unbedingt auf aseptische Arbeitsweise (das bedeutet sauber und keimfrei) achten.

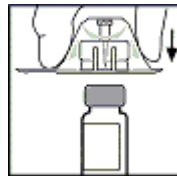
## Auflösung:

BeneFIX wird nach Auflösen mit dem sterilen Lösungsmittel zur Injektion mittels intravenöser (i.v.) Infusion verabreicht.

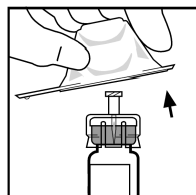
1. Bringen Sie eine Durchstechflasche mit lyophilisiertem (gefriergetrocknetem) BeneFIX und die Fertigspritze auf Raumtemperatur.
2. Entfernen Sie die „Flip-off“-Schutzkappe aus Plastik von der BeneFIX-Durchstechflasche, so dass der mittlere Teil des Gummistopfens sichtbar wird.



3. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem der beiliegenden Alkoholtupfer oder mit einer anderen Lösung zur Desinfektion ab, und lassen Sie ihn trocknen. Berühren Sie den Gummistopfen nach der Reinigung nicht mehr mit der Hand, und lassen Sie ihn nicht mit anderen Oberflächen in Berührung kommen.
4. Ziehen Sie die Folie von der klaren Verpackung des Adapters für die Durchstechflasche. Entnehmen Sie den Adapter nicht aus der Verpackung.
5. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Oberfläche. Halten Sie die Verpackung des Adapters fest und platzieren Sie den Adapter senkrecht über der Durchstechflasche. Drücken Sie den Adapter kräftig auf, bis die Spitze des Adapters den Verschlussstopfen der Durchstechflasche vollständig durchdringt und der Adapter oben auf der Durchstechflasche richtig einrastet.



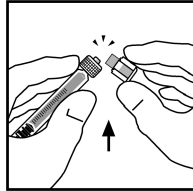
6. Heben Sie die Verpackung vom Adapter ab und werfen Sie diese.



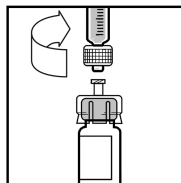
7. Befestigen Sie den Spritzenkolben an der Fertigspritze mit dem Lösungsmittel, indem Sie den Kolben in die Öffnung des Verschlussstopfens der Spritze einsetzen und dann den Kolben kräftig andrücken und einschrauben.



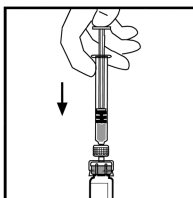
8. Brechen Sie die beschädigungsresistente Plastikkappe an der Perforation von der Spritze ab, indem Sie die Perforation der Kappe brechen. Dies erreichen Sie durch ein Hin- und Herbiegen der Kappe, bis die Perforation bricht. Berühren Sie weder die Innenseite der Kappe noch die Spitze der Spritze. Legen Sie die Kappe mit der Bruchstelle nach oben ab, denn es kann sein, dass die Kappe nochmals aufgesteckt werden muss (wenn Sie das aufgelöste BeneFIX nicht sofort anwenden).



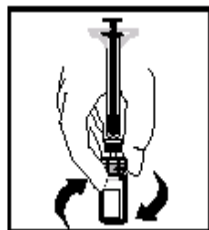
9. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Oberfläche. Verbinden Sie die Spritze mit dem Lösungsmittel mit dem Adapter, indem Sie die Spitze der Spritze auf den Adapter aufstecken und die Spritze dann mit Druck im Uhrzeigersinn einschrauben, bis sie fest sitzt.



10. Drücken Sie langsam den Spritzenstempel hinunter, um alles Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit BeneFIX zu injizieren.



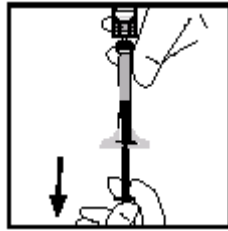
11. Schwenken Sie die Durchstechflasche leicht, bis das Pulver gelöst ist, ohne die Spritze vom Adapter zu entfernen.



12. Die fertige Lösung sollte vor Verabreichung optisch auf feine Partikel geprüft werden. Die Lösung sollte klar und farblos erscheinen.

Anmerkung: Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche BeneFIX je Infusion verwenden, sollte jede Durchstechflasche wie oben beschrieben rekonstituiert werden. Die Lösungsmittelspritze wird entfernt, wobei der Adapter auf der Durchstechflasche verbleibt. Eine separate, größere Spritze mit sogenanntem Luer-Lock-Anschluss (zur Verbindung der Spritze mit der Durchstechflasche) kann benutzt werden, um die Lösungen der einzelnen Durchstechflaschen aufzuziehen.

13. Stellen Sie sicher, dass der Spritzenstempel noch vollständig nach unten gedrückt ist, und drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf. Ziehen Sie die Lösung langsam vollständig in die Spritze auf.



14. Nehmen Sie die Spritze vom Adapter ab, indem Sie sie vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn drehend abziehen. Verwerfen Sie die Durchstechflasche mit dem darauf befestigten Adapter.

Anmerkung: Wenn die Lösung nicht sofort gebraucht wird, sollte die Spritzenkappe vorsichtig wieder aufgesetzt werden. Berühren Sie weder die Spritzen Spitze noch das Innere der Kappe.

BeneFIX unverzüglich oder innerhalb von 3 Stunden nach Auflösen verabreichen. Die gebrauchsfertige Lösung kann bis zur Verabreichung bei Raumtemperatur gelagert werden.

#### **Verabreichung (intravenöse Injektion):**

Verwenden Sie zur Verabreichung von BeneFIX die mitgelieferte Lösungsmittel-Fertigspritze oder eine sterile Luer-Lock-Einmalspritze aus Kunststoff. Ziehen Sie die Lösung mit Hilfe des Adapters aus der Durchstechflasche auf.

BeneFIX sollte über mehrere Minuten intravenös verabreicht werden. Ihr Arzt kann Ihre empfohlene Infusionsrate verändern, um die Infusion für Sie angenehmer zu machen.

Es liegen Berichte vor über Verklumpungen (Agglutination) von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze während der Verabreichung von BeneFIX. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Berichten beobachtet. Um die Möglichkeit einer Verklumpung zu minimieren ist es wichtig, die Blutmenge, die in das Schlauchsystem gelangt, zu begrenzen. Es darf kein Blut in die Spritze gelangen. Wenn eine Verklumpung von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder in der Spritze bemerkt wird, muss das gesamte Material (Schlauchsystem, Spritze, BeneFIX-Lösung) verworfen und der Verabreichungsvorgang mit einer neuen Packung wiederholt werden.

BeneFIX nicht mit Infusionslösungen mischen oder als kontinuierliche Infusion („Tropf“) verabreichen, da die Verwendung von BeneFIX als kontinuierliche Infusion nicht untersucht wurde.

Um Verletzungen durch falsche Handhabung zu vermeiden, entsorgen Sie nicht verwendete Lösung, leere Durchstechflaschen sowie verwendete Kanülen und Spritzen bitte in einem dafür vorgesehenen Abfallbehälter.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von BeneFIX angewendet haben, als Sie sollten**

Bei Injektion einer größeren als der vom Arzt empfohlenen Menge von BeneFIX umgehend den Arzt konsultieren.

#### **Wenn Sie die Anwendung von BeneFIX abbrechen**

Brechen Sie die Anwendung von BeneFIX nicht ab, ohne sich mit Ihrem Arzt zu beraten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Überempfindlichkeit/ allergische Reaktionen**

Es können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen mit BeneFIX auftreten. Solche Reaktionen können beispielsweise ein Anschwellen des Gesichts oder der Kehle, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Juckreiz, Kopfschmerzen, Nesselsucht, niedriger Blutdruck, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Herzrasen, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen und pfeifende Atmung sein. In einigen Fällen führten diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie. Allergische Reaktionen können zusammen mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern auftreten (siehe auch „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Diese Reaktionen sind potenziell lebensbedrohlich. Wenn allergische/ anaphylaktische Reaktionen auftreten, **beenden Sie sofort die Infusion, kontaktieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie sofort eine medizinische Notfalleinrichtung auf**. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der Nebenwirkungen ab (siehe auch „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

##### **Entwicklung von Hemmkörpern**

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper, Inhibitoren) gegen Faktor IX entwickeln. Eine erhöhte Menge an dem üblicherweise zur Behandlung einer Blutung benötigten BeneFIX und/ oder eine nach der Behandlung weiterbestehende Blutung können ein Anzeichen für Auftreten von solchen Hemmkörpern sein. In solchen Fällen wird die Kontaktaufnahme mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum empfohlen. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise im Hinblick auf die Entwicklung von Hemmkörpern überwachen wollen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Es wurde über eine Nierenerkrankung (nephrotisches Syndrom) nach Gabe hoher Dosen von aus Plasma hergestelltem Faktor IX zur Induktion einer Immuntoleranz bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern berichtet, in deren Vorgeschichte allergische Reaktionen auftraten (siehe auch „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

##### **Thrombotische Ereignisse**

Wenn Sie Risikofaktoren für die Entwicklung von Blutgerinnseln haben, einschließlich eines venösen Dauerkatheters, kann BeneFIX das Risiko einer Thrombose (unnormales Blutgerinnsel) in Ihrem Körper erhöhen. Es gibt Berichte über schwerwiegende Gerinnselbildungen, einschließlich lebensbedrohlicher Blutgerinnsel bei kritisch kranken Neugeborenen, die BeneFIX durch einen zentralvenösen Katheter als kontinuierliche Infusion erhielten. Fälle von peripherer Thrombophlebitis (Schmerzen und Rötung der Venen) und Thrombosen der tiefen Venen (Blutgerinnsel in den Extremitäten) wurden ebenfalls berichtet. In den meisten dieser Fälle wurde BeneFIX als kontinuierliche Infusion angewendet, was keine zugelassene Art der Anwendung ist.

##### **Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Husten
- Fieber

##### **Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Überempfindlichkeits-/ allergische Reaktionen

- Schwindelgefühl, Geschmacksstörungen
- Venenentzündung (Schmerzen und Rötung der Venen), Hitzegefühl
- Erbrechen, Übelkeit
- Hautausschlag, Nesselsucht
- Brustkorbbeschwerden (einschließlich Brustkorbschmerzen)
- Reaktion an der Infusionsstelle (einschließlich Juckreiz und Rötung an der Infusionsstelle), Schmerzen und Beschwerden an der Infusionsstelle

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entwicklung neutralisierender Antikörper (Hemmstoffe)
- Gewebsentzündung an der Infusionsstelle (Schmerzen und Rötung der Haut)
- Schläfrigkeit, Zittern
- Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen, Sehen von Flecken/ Lichterscheinungen)
- Herzrasen, niedriger Blutdruck
- Niereninfarkt (Unterbrechung der Blutzufuhr zur Niere)

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Anaphylaktische Reaktion
- Thrombotische Ereignisse (abnorme Blutgerinnsel)
- Unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung (Blutungen werden nicht gestoppt oder verhindert)

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist BeneFIX aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

BeneFIX darf nicht über 30 °C gelagert werden und muss vor Ablauf des auf dem Etikett angegebenen Verfalldatums verwendet werden.

Nicht einfrieren, um eine Beschädigung der Lösungsmittel-Fertigspritze zu vermeiden.

Nach Auflösen das Präparat unverzüglich oder innerhalb von 3 Stunden verwenden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Lösung nicht klar und farblos ist.

Zum Auflösen nur die in der Faltschachtel enthaltene Fertigspritze verwenden. Zur Anwendung können andere sterile Einwegspritzen benutzt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was BeneFIX enthält

- Der Wirkstoff ist Nonacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX). Jede Durchstechflasche BeneFIX enthält nominell 250, 500, 1.000, 2.000 oder 3.000 I.E. Nonacog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind Sucrose, Glycin, L-Histidin, Polysorbat 80. Ein Lösungsmittel (0,234%ige Natriumchlorid-Lösung) zur Rekonstitution ist ebenfalls beige packt.
- Nach Rekonstitution mit dem beige packten Lösungsmittel (0,234%ige Natriumchlorid-Lösung) enthält die Durchstechflasche 50, 100, 200, 400 oder 600 I.E. je Milliliter (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Stärke (Aktivität) von BeneFIX je Milliliter hergestellter Lösung.

Menge an BeneFIX je Durchstechflasche	Menge von BeneFIX je Milliliter der hergestellten Lösung zur Injektion
250 I.E.	50 I.E.
500 I.E.	100 I.E.
1.000 I.E.	200 I.E.
2.000 I.E.	400 I.E.
3.000 I.E.	600 I.E.

### Wie BeneFIX aussieht und Inhalt der Packung

BeneFIX wird in einer Glasdurchstechflasche als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und mit einem Lösungsmittel in einer Fertigspritze geliefert.

Der Inhalt einer Packung ist:

- 1 Durchstechflasche mit BeneFIX 250, 500, 1.000, 2.000 oder 3.000 I.E. Pulver
- 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 5 ml 0,234%ige Natriumchlorid-Lösung zur Injektion zum Auflösen, mit einem Spritzenkolben
- 1 steriler Adapter für die Durchstechflasche als Hilfsmittel zum Auflösen
- 1 steriles Infusionsset
- 2 Alkoholtupfer
- 1 Heftpflaster
- 1 Tupfer aus Verbandmull

### Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Vereinigtes Königreich

### Hersteller

Wyeth Farma S.A.  
Autovia del Norte. A-1 Km 23, Desvio Algete Km 1, 28700 San Sebastian de los Reyes, Madrid  
Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/ Belgique/ Belgien**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**  
Pfizer s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti  
filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 67 85 800

**España**  
Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas  
Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Luxembourg/ Luxemburg**  
Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade  
Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**România**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s  
področja farmacevtske dejavnosti,  
Ljubljana  
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Suomi/ Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS  
BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle  
Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.