

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BeneFIX 250 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile  
BeneFIX 500 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile  
BeneFIX 1000 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile  
BeneFIX 1500 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile  
BeneFIX 2000 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile  
BeneFIX 3000 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### BeneFIX 250 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI di nonacog alfa (fattore IX ricombinante della coagulazione). Dopo ricostituzione con 5 ml di soluzione per preparazioni iniettabili di cloruro di sodio (0,234%), fornita con la confezione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 50 UI di nonacog alfa.

### BeneFIX 500 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di nonacog alfa (fattore IX ricombinante della coagulazione). Dopo ricostituzione con 5 ml di soluzione per preparazioni iniettabili di cloruro di sodio (0,234%), fornita con la confezione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 100 UI di nonacog alfa.

### BeneFIX 1000 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 UI di nonacog alfa (fattore IX ricombinante della coagulazione). Dopo ricostituzione con 5 ml di soluzione per preparazioni iniettabili di cloruro di sodio (0,234%), fornita con la confezione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 200 UI di nonacog alfa.

### BeneFIX 1500 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1500 UI di nonacog alfa (fattore IX ricombinante della coagulazione). Dopo ricostituzione con 5 ml di soluzione per preparazioni iniettabili di cloruro di sodio (0,234%), fornita con la confezione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 300 UI di nonacog alfa.

### BeneFIX 2000 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2000 UI di nonacog alfa (fattore IX ricombinante della coagulazione). Dopo ricostituzione con 5 ml di soluzione per preparazioni iniettabili di cloruro di sodio (0,234%), fornita con la confezione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 400 UI di nonacog alfa.

### BeneFIX 3000 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3000 UI di nonacog alfa (fattore IX ricombinante della coagulazione). Dopo ricostituzione con 5 ml di soluzione per preparazioni iniettabili di cloruro di sodio (0,234%), fornita con la confezione, ogni ml della soluzione contiene approssimativamente 600 UI di nonacog alfa.

La potenza (UI) è determinata usando un one-stage clotting assay della Farmacopea Europea. L'attività specifica del BeneFIX non è inferiore a 200 UI/mg di proteina.

BeneFIX contiene il fattore IX della coagulazione ricombinante, (INN = nonacog alfa). Il Nonacog alfa è una proteina purificata costituita da 415 aminoacidi in una singola catena. Essa consiste di una sequenza aminoacidica primaria che è comparabile alla forma allelica Ala<sup>148</sup> del fattore IX plasmatico ed alcune modificazioni post-translazionali della molecola ricombinante sono diverse da quelle della molecola di origine plasmatica. Il fattore IX della coagulazione ricombinante è una glicoproteina

secreta da cellule di mammifero, geneticamente modificate, derivate da una linea cellulare di ovaio di criceto Cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere bianca/quasi bianca e solvente limpido e incolore.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia B (deficit congenito di fattore IX).

BeneFIX può essere usato in pazienti di tutte le fasce di età.

#### **4.2 Posologia e metodo di somministrazione**

Il trattamento deve avvenire sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

##### Monitoraggio del trattamento

Durante il ciclo di trattamento, è consigliabile eseguire una adeguata misurazione dei livelli plasmatici di fattore IX per calcolare la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni ripetute. La risposta individuale al fattore IX può variare, mostrando livelli differenti di recupero e di emivita. Il calcolo del dosaggio basato sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso. In caso di interventi chirurgici maggiori in particolare, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo di analisi della coagulazione (attività plasmatica di fattore IX).

Quando si utilizza un one-stage clotting assay in vitro basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per la determinazione dell'attività del fattore IX nei campioni ematici dei pazienti, i risultati dell'attività del fattore IX plasmatico possono essere influenzati in maniera significativa sia dal tipo di reagente aPTT che dallo standard di riferimento utilizzato nel test. Ciò è importante in particolare quando si cambia il laboratorio e/o i reagenti utilizzati nel test.

##### Posologia

Dose e durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della deficienza di fattore IX, dalla localizzazione e dalla estensione dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore IX somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), relativo all'attuale standard OMS per i prodotti a base di fattore IX. L'attività plasmatica di fattore IX viene espressa in percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative a uno standard internazionale per il fattore IX nel plasma).

Una Unità Internazionale (UI) di fattore IX è equivalente alla quantità di fattore IX contenuta in un ml di plasma umano normale.

### Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose richiesta di BeneFIX può essere basato sulla considerazione che per una unità di attività di fattore IX per kg di peso corporeo ci si attende un incremento del livello di fattore IX circolante, in media, di 0,8 UI/dl (range da 0,4 a 1,4 UI/dl) in pazienti di età  $\geq 12$  anni (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.2).

La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

Numero di UI di fattore IX richiesto	=	Peso corporeo (in kg)	X	aumento di fattore IX desiderato (%) o (UI/dl)	X	reciproco del recupero osservato
--------------------------------------	---	-----------------------	---	--	---	----------------------------------

Esempio: per un incremento di 0,8 UI/dl, la formula da utilizzare è:

Numero di UI di fattore IX richiesto	=	Peso corporeo (in kg)	X	aumento di fattore IX desiderato (%) o (UI/dl)	X	1,3 UI/kg
--------------------------------------	---	-----------------------	---	--	---	-----------

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nel singolo caso.

In presenza dei seguenti eventi emorragici, l'attività di fattore IX non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % del normale o in UI/dl) nel periodo corrispondente. La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per le dosi negli episodi emorragici ed in chirurgia:

<b>Grado di emorragia / tipo di procedura chirurgica</b>	<b>Livello di fattore IX necessario (%) o (UI/dl)</b>	<b>Frequenza delle dosi (h) / durata della terapia (giorni)</b>
<b>Emorragia</b>		
Ematoma precoce, sanguinamento intramuscolare o sanguinamento orale	20-40	Ripetere ogni 24 h. Almeno 1 giorno, fino a cessazione dell'episodio emorragico come indicato dal dolore, o fino a guarigione.
Ematoma più esteso, sanguinamento intramuscolare o ematoma.	30-60	Ripetere l'infusione ogni 24 h per almeno 3-4 giorni fino a cessazione del dolore e della invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 h fino alla scomparsa del rischio.
<b>Interventi chirurgici</b>		
Minori: Incluse le avulsioni dentarie	30-60	Ogni 24 h, per almeno 1 giorno, fino a guarigione.
Maggiori	80-100 (pre- e post-operatoriamente)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 h fino a raggiungimento di adeguata cicatrizzazione, successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere un'attività di fattore IX fra il 30% e il 60% (UI/dl).

### Profilassi

BeneFIX può essere somministrato per la profilassi a lungo termine contro episodi emorragici in pazienti con emofilia B grave. In uno studio clinico per la profilassi secondaria di routine, la dose media per i pazienti precedentemente trattati (PTPs) è stata di 40 UI/kg (range 13-78 UI/kg) somministrata a intervalli di 3-4 giorni.

In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di dosaggio più brevi o dosaggi superiori.

### Popolazione pediatrica

La documentazione relativa al trattamento al bisogno e agli interventi chirurgici nei pazienti trattati con BeneFIX in età pediatrica inferiore ai 6 anni è limitata.

Il dosaggio medio ( $\pm$  deviazione standard) per la profilassi è stato di 63,7 ( $\pm$  19,1) UI/Kg a intervalli di 3-7 giorni. Per i pazienti più giovani potrebbero essere necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi maggiori. Il consumo di un prodotto a base di fattore IX per la profilassi di routine in 22 pazienti valutabili è stato di 4607 ( $\pm$  1849) UI/Kg per anno e di 378 ( $\pm$  152) UI/Kg per mese.

Deve essere effettuato un attento monitoraggio dell'attività del fattore IX plasmatico, come indicato clinicamente, così come devono essere effettuati calcoli dei parametri farmacocinetici quali il recupero e l'emivita, al fine di aggiustare le dosi in modo adeguato.

### Pazienti anziani

Gli studi clinici condotti su BeneFIX non hanno incluso un numero sufficiente di soggetti di età pari o superiore ai 65 anni per poter determinare se questi rispondano in modo diverso rispetto ai soggetti più giovani. Come per qualsiasi paziente cui venga somministrato BeneFIX, la scelta del dosaggio per un paziente anziano deve essere personalizzata.

### Modo di somministrazione

BeneFIX viene somministrato per infusione endovenosa dopo ricostituzione della polvere liofilizzata per soluzioni iniettabili con la soluzione sterile di cloruro di sodio 0,234% (vedere paragrafo 6.6).

BeneFIX deve essere somministrato ad una bassa velocità di infusione. Nella maggioranza dei casi è stata utilizzata una velocità di infusione fino a 4 ml al minuto. La velocità di somministrazione deve essere determinata dal livello di comfort per il paziente.

Se si verifica qualsiasi reazione sospetta di ipersensibilità che si ritiene possa essere correlata alla somministrazione di BeneFIX, la velocità di infusione deve essere diminuita o l'infusione deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Agglutinazione dei globuli rossi nel tubicino/nella siringa

Sono stati segnalati casi di agglutinazione dei globuli rossi nel tubicino/nella siringa durante la somministrazione di BeneFIX. Non sono stati riportati eventi avversi riconducibili a queste segnalazioni. Per ridurre la possibilità di agglutinazione, è importante limitare la quantità di sangue che entra nel tubicino. Il sangue non deve entrare nella siringa. Nel caso in cui si verifichi agglutinazione di globuli rossi nel tubicino/nella siringa, è necessario eliminare tutto questo materiale (tubicini, siringa e soluzione di BeneFIX) e continuare la somministrazione con una nuova confezione.

### Infusione continua

La somministrazione per infusione continua non è stata approvata e non è raccomandata (vedere anche paragrafi 4.4 e 6.6).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Reazione allergica nota alle proteine di criceto.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con BeneFIX. Il prodotto contiene tracce di proteine di criceto. Reazioni anafilattiche/anafilattoidi potenzialmente a rischio per la vita sono state riscontrate a seguito di somministrazione di prodotti a base di fattore IX, incluso BeneFIX. Se si verificano sintomi di ipersensibilità, occorre avvisare i pazienti di sospendere immediatamente l'uso del medicinale e contattare il loro medico. I pazienti devono essere informati dei segni premonitori delle reazioni di ipersensibilità che comprendono difficoltà respiratoria, respiro affannoso, gonfiore, orticaria, orticaria generalizzata, prurito, oppressione al petto, broncospasmo, laringospasmo, sibilo, ipotensione, visione offuscata ed anafilassi.

In alcuni casi queste reazioni sono sfociate in grave anafilassi. In caso di shock, devono essere osservati gli attuali standard medici per il trattamento dello shock. In caso di reazioni allergiche gravi, devono essere prese in considerazione misure emostatiche alternative.

#### Inibitori

Gli inibitori costituiscono un evento non comune in pazienti precedentemente trattati (PTPs) con prodotti contenenti fattore IX. Poiché un PTP in trattamento con BeneFIX ha sviluppato un inibitore a basso titolo clinicamente rilevante nel corso degli studi clinici e poiché l'esperienza sull'antigenicità con fattore IX ricombinante è tuttora limitata, i pazienti in trattamento con BeneFIX devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori del fattore IX che devono essere titolati in Unità Bethesda mediante appropriati esami biologici.

Sono state segnalate in letteratura correlazioni fra l'insorgenza di inibitore del fattore IX e reazioni allergiche. Pertanto, i pazienti che sviluppano reazioni allergiche devono essere esaminati per la presenza di un inibitore. Deve essere sottolineato che pazienti con inibitori del fattore IX possono essere ad aumentato rischio di anafilassi in caso di nuovo trattamento con il fattore IX. Le informazioni preliminari suggeriscono che potrebbe esistere una relazione tra la presenza di importanti mutazioni per delezione nel gene del fattore IX del paziente e un aumento del rischio di formazione di inibitori e di reazioni da ipersensibilità acute. I pazienti noti per avere importanti mutazioni per delezione del gene del fattore IX devono essere tenuti sotto attenta osservazione, per rilevare possibili segni e sintomi di reazioni da ipersensibilità acute, in particolare durante le prime fasi di esposizione iniziale al prodotto.

A causa del rischio di reazione allergica con concentrati di fattore IX, le prime somministrazioni di fattore IX devono, a giudizio del medico curante, essere effettuate sotto sorveglianza medica in luoghi dove possa essere fornito un appropriato trattamento medico per le reazioni allergiche.

#### Trombosi

Benché BeneFIX contenga solo fattore IX, c'è il rischio di trombosi e di coagulazione intravasale disseminata (CID). Poiché, storicamente, la somministrazione di concentrati del complesso di fattore IX è stata associata allo sviluppo di complicanze tromboemboliche, l'impiego di prodotti contenenti fattore IX può essere potenzialmente pericoloso in pazienti con segni di fibrinolisi ed in pazienti con coagulazione intravasale disseminata (CID). A causa del rischio potenziale di complicanze trombotiche, deve essere intrapresa una sorveglianza clinica dei segni premonitori di coagulopatia trombotica e da consumo con idonei esami biologici quando si somministri questo prodotto a pazienti con malattie epatiche, a pazienti in periodo post-operatorio, a neonati o a pazienti a rischio di fenomeni trombotici o di CID. In ciascuna di queste situazioni, deve essere valutato il beneficio del trattamento con BeneFIX contro il rischio di queste complicanze.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di BeneFIX per infusione continua non è stata stabilita (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.8). Sono stati segnalati casi post-marketing di eventi trombotici, tra i quali la sindrome della vena cava superiore (VCS) rischiosa per la vita in neonati gravemente malati, mentre ricevevano BeneFIX per infusione continua attraverso un catetere venoso centrale (vedere anche paragrafo 4.8).

#### Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare esistenti, la terapia sostitutiva con FIX può aumentare il rischio cardiovascolare.

#### Sindrome nefrosica

E' stata riportata una sindrome nefrosica a seguito di tentata induzione di immunotolleranza in pazienti affetti da emofilia B con inibitori del fattore IX ed anamnesi di reazioni allergiche. La sicurezza e l'efficacia dell'impiego di BeneFIX per l'induzione dell'immunotolleranza non sono state stabilite.

#### Popolazioni particolari

Non sono stati ottenuti dati sufficienti dagli studi clinici sul trattamento con BeneFIX di pazienti mai trattati in precedenza (PUPs).

#### Registrazione dell'utilizzo

Ogni volta che si somministra BeneFIX a un paziente, si raccomanda vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale. I pazienti possono applicare una delle etichette rimovibili che si trovano sul flaconcino per documentare il numero di lotto sul loro diario o per segnalare eventuali effetti collaterali.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono state segnalate interazioni di prodotti a base del fattore di coagulazione umano IX (rDNA) con altri medicinali.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono stati eseguiti studi con il fattore IX sulla riproduzione negli animali. Considerando la rara eventualità della emofilia B nelle donne, non sono disponibili esperienze riguardanti l'impiego di fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento al seno. Pertanto il fattore IX deve essere somministrato a donne in gravidanza o in allattamento al seno solo quando chiaramente indicato.

L'effetto di BeneFIX sulla fertilità non è stato stabilito.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

BeneFIX non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Sono state osservate ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e sensazione urticante nel sito di infusione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione al torace, formicolio, vomito, sibilo) che possono in taluni casi sfociare in anafilassi grave (compreso lo shock). In alcuni casi, tali reazioni sono sfociate in anafilassi grave e si sono verificate in stretta associazione temporale con lo sviluppo degli inibitori del fattore IX (vedere anche paragrafo 4.4). La sindrome nefrosica è stata segnalata a seguito di tentativo di induzione di immunotolleranza nei pazienti con emofilia B con inibitori del fattore IX e un'anamnesi di reazione allergica.

Molto raramente è stato osservato lo sviluppo di anticorpi alle proteine del criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

I pazienti con emofilia B possono sviluppare anticorpi neutralizzanti (inibitori) per il fattore IX. In caso di presenza di tali inibitori, la malattia si manifesterà come insufficiente risposta clinica. In questi casi, si raccomanda di contattare un centro specializzato in emofilia.

Vi è un rischio potenziale di episodi tromboembolici a seguito della somministrazione di prodotti a base di fattore IX, vedere paragrafo 4.4.

#### Tabella delle reazioni avverse

La tabella presentata di seguito rispecchia la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e terminologia preferita). Le frequenze sono state valutate secondo i seguenti criteri: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). La tabella elenca le reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche di pazienti precedentemente trattati e identificate nell'uso successivo all'immissione in commercio. Le frequenze si basano sugli eventi avversi per tutte le cause emergenti dal trattamento in sperimentazioni cliniche aggregate con 224 soggetti.

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Comune <math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math></b>	<b>Non comune <math>\geq 1/1.000,</math> <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni ed infestazioni			Cellulite in sede di infusione <sup>a</sup>	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Inibizione del fattore IX <sup>b</sup>	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità <sup>c</sup>		Reazione anafilattica*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea <sup>d</sup>	Capogiro; disgeusia	Sonnolenza; tremore	
Patologie dell'occhio			Compromissione della visione <sup>e</sup>	
Patologie cardiache			Tachicardia <sup>f</sup>	
Patologie vascolari		Flebite; rossore <sup>g</sup>	Ipotensione <sup>h</sup>	Sindrome della vena cava superiore <sup>i,*</sup> ; trombosi venosa profonda*; trombosi*; tromboflebite*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse <sup>j</sup>			
Patologie gastrointestinali		Vomito; nausea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea <sup>k</sup> ; orticaria		
Patologie renali e urinarie			Infarto renale <sup>l</sup>	



Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Fastidio al torace <sup>o</sup> ; reazione in sede di infusione <sup>n</sup> ; dolore in sede di infusione <sup>m</sup>		Risposta terapeutica inadeguata*
Esami diagnostici				Inadeguato recupero di fattore IX <sup>p,*</sup>
<p>* reazione avversa da farmaco identificata post-marketing</p> <p><sup>a</sup> compresa cellulite</p> <p><sup>b</sup> formazione di inibitori transitori a basso titolo</p> <p><sup>c</sup> compresi ipersensibilità al farmaco, angioedema, broncospasmo, sibilo, dispnea e laringospasmo</p> <p><sup>d</sup> comprese emicrania, cefalea sinusale</p> <p><sup>e</sup> compresi scotoma scintillante e visione offuscata</p> <p><sup>f</sup> comprese frequenza cardiaca aumentata, tachicardia sinusale</p> <p><sup>g</sup> compresi vampata di calore, sentire caldo, cute calda</p> <p><sup>h</sup> compresa pressione arteriosa diminuita</p> <p><sup>i</sup> sindrome della vena cava superiore (VCS) in neonati gravemente malati, mentre ricevono un'infusione continua di BeneFIX attraverso un catetere venoso centrale</p> <p><sup>j</sup> compresa tosse produttiva</p> <p><sup>k</sup> compresi esantema maculare, esantema papulare, esantema maculopapulare</p> <p><sup>l</sup> sviluppato in un paziente positivo per l'anticorpo dell'epatite C 12 giorni dopo una dose di BeneFIX per un episodio emorragico.</p> <p><sup>m</sup> compresi dolore in sede di iniezione, fastidio in sede di infusione</p> <p><sup>n</sup> compresi prurito in sede di infusione, eritema in sede di infusione</p> <p><sup>o</sup> compresi dolore toracico e costrizione toracica</p> <p><sup>p</sup> Questo è un termine letterale. Non è stato recuperato alcun termine preferito MedDRA 17.1.</p>				

#### Descrizione di alcune reazioni avverse selezionate

##### *Ipersensibilità / reazioni allergiche*

Se si verifica qualsiasi reazione sospetta di ipersensibilità che si ritiene possa essere correlata alla somministrazione di BeneFIX, vedere i paragrafi 4.2 e 4.4.

##### *Sviluppo di inibitori*

Un inibitore a basso titolo, clinicamente rilevante, venne rilevato in 1 dei 65 pazienti trattati con BeneFIX (ivi inclusi 9 pazienti partecipanti soltanto allo studio chirurgico), che avevano in precedenza ricevuto prodotti derivati da plasma. Questo paziente fu in grado di continuare il trattamento con BeneFIX senza rialzo anamnestico del titolo dell'inibitore o anafilassi (vedere paragrafo 4.4).

##### *Popolazione pediatrica*

Le reazioni allergiche si possono manifestare più frequentemente nei bambini che negli adulti.

I dati a disposizione sono insufficienti per fornire informazioni sull'incidenza dell'inibitore nei pazienti mai trattati in precedenza (PUPs) (vedere anche il paragrafo 5.1).

##### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati sintomi di sovradosaggio con i prodotti a base di fattore IX della coagulazione ricombinante.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemorragici, fattore IX della coagulazione del sangue; codice ATC: B02BD04

#### Meccanismo d'azione

BeneFIX contiene fattore IX della coagulazione ricombinante, (nonacog alfa). Il fattore IX della coagulazione ricombinante è una glicoproteina a singola catena con massa molecolare di circa 55.000 Daltons che fa parte della famiglia delle proteasi della serina dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. Il fattore IX della coagulazione ricombinante è un farmaco composto da una proteina ottenuta da DNA ricombinante che presenta caratteristiche strutturali e funzionali paragonabili al fattore IX endogeno. Il fattore IX è attivato, nella via estrinseca della cascata coagulativa, dal complesso fattore VII/fattore tissutale e dal fattore XIa nella via intrinseca. Il fattore IX attivato, unitamente al fattore VIII attivato, attiva il fattore X. Questo, poi, provoca la conversione della protrombina in trombina. La trombina converte infine il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'attività del fattore IX è assente o fortemente ridotta in pazienti con emofilia B e può essere necessaria una terapia sostitutiva.

#### Effetti farmacodinamici

L'emofilia B è una malattia ereditaria della coagulazione legata al sesso dovuta a riduzione dei livelli di fattore IX e causa forti sanguinamenti articolari, intramuscolari e agli organi interni, sia di natura spontanea che in conseguenza a traumi accidentali o chirurgici. Con la terapia sostitutiva si ottiene un incremento dei livelli plasmatici di fattore IX, consentendo la temporanea correzione del deficit del fattore e la correzione della tendenza al sanguinamento.

#### Popolazione pediatrica

L'analisi di efficacia dello studio 3090A1-301-WW è stata effettuata su 22 soggetti valutabili in età pediatrica in regime di profilassi, tra i quali 4 pazienti sottoposti a trattamento al bisogno che dopo un breve periodo sono passati alla profilassi. Due pazienti sono stati sottoposti a procedure chirurgiche (circoncisione e inserimento di port-a-cath). L'analisi di sicurezza di 25 pazienti valutabili ha generato il profilo di sicurezza previsto. Il solo evento avverso grave documentato correlato a BeneFIX è stato rilevato nell'unico paziente partecipante allo studio, mai trattato in precedenza (PUP), che ha manifestato ipersensibilità e sviluppo di inibitori.

La somministrazione di BeneFIX 100 UI/kg una volta alla settimana è stata trovata sicura in due studi in aperto. Tuttavia, l'emivita del prodotto (vedere paragrafo 5.2) e i dati limitati degli studi di farmacocinetica sul regime monosettimanale non consentono di raccomandare, in generale, questo regime per la profilassi a lungo termine in pazienti con emofilia B grave.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio di farmacocinetica cross-over randomizzato, è stato dimostrato che BeneFIX ricostituito con cloruro di sodio 0,234% come diluente è equivalente in termini farmacocinetici alla formulazione di BeneFIX precedentemente commercializzata (ricostituita con acqua sterile) in 24 pazienti ( $\geq 12$  anni) precedentemente trattati a una dose di 75 UI/kg. Inoltre, i parametri farmacocinetici sono stati

controllati in 23 di questi pazienti per sei mesi dopo somministrazione ripetuta di BeneFIX e non hanno mostrato variazioni rispetto ai valori ottenuti alla valutazione iniziale. Un riassunto dei dati farmacocinetici è riportato nella Tabella 1.

<b>Tabella 1. Stime dei parametri di farmacocinetica per BeneFIX (75 UI/kg) al tempo 0 e al mese 6 in pazienti con emofilia B precedentemente trattati</b>		
Parametro	Tempo 0 n = 24 Media ± SD	Mese 6 n = 23 Media ± SD
C <sub>max</sub> (UI/dl)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
AUC <sub>∞</sub> (UI·h/dl)	940 ± 237	923 ± 205
t <sub>1/2</sub> (h)	22,4 ± 5,3	23,8 ± 6,5
CL (ml/h/kg)	8,47 ± 2,12	8,54 ± 2,04
Recupero (UI/dl per UI/kg)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18
Abbreviazioni: AUC <sub>∞</sub> = area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo dal tempo zero a infinito; C <sub>max</sub> = picco di concentrazione; t <sub>1/2</sub> = emivita plasmatica di eliminazione; CL = clearance; SD = deviazione standard.		

Utilizzando i dati raccolti in 73 pazienti di età compresa tra i 7 mesi e i 60 anni, è stato sviluppato un modello farmacocinetico della popolazione. I parametri stimati utilizzando il modello definitivo a 2 compartimenti sono indicati nella Tabella 2. I lattanti e i bambini hanno mostrato una clearance più elevata, un volume di distribuzione più alto, un'emivita più breve e un recupero più basso rispetto ad adolescenti e adulti. La fase terminale non è stata esplicitamente inclusa a causa della mancanza di dati oltre le 24 ore nei soggetti di età pediatrica < 6 anni.

<b>Tabella 2. Media ± SD dei parametri farmacocinetici basati su singole stime di Bayes derivanti dall'analisi farmacocinetica della popolazione</b>					
Gruppo di età (anni)	Neonati <2	Bambini da 2 a < 6	Bambini da 6 a < 12	Adolescenti da 12 a < 18	Adulti da 18 a 60
Numero di soggetti	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
Emivita di eliminazione (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Recupero (UI/dl per UI/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità.

Non sono stati eseguiti studi sulla carcinogenesi, sui danni alla fertilità e sullo sviluppo fetale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Saccarosio

Glicina

L-Istidina

Polisorbato 80

#### Solvente

Soluzione di cloruro di sodio

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Deve essere utilizzato esclusivamente il set di infusione presente nella confezione. Una mancata risposta al trattamento può essere dovuta ad adsorbimento del fattore IX nelle superfici interne di alcuni strumenti utilizzati per l'infusione.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Il prodotto ricostituito non contiene conservanti e deve essere usato immediatamente, ma non più tardi di 3 ore dopo la ricostituzione. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 3 ore a temperature fino a 25°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI di polvere di BeneFIX in un flaconcino da 10 ml (vetro tipo 1) con un tappo (clorobutile) e una linguetta a strappo (alluminio) e 5 ml di solvente limpido, incolore in una siringa preriempita (vetro tipo 1) con uno stantuffo (bromobutile), un cappuccio (bromobutile) e un adattatore per il flaconcino come dispositivo sterile per la ricostituzione, un set per infusione sterile, due tamponi imbevuti di alcol, un cerotto, e un tampone di garza.

### **6.6 Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e per lo smaltimento**

BeneFIX viene somministrato per infusione endovenosa dopo ricostituzione della polvere liofilizzata per soluzioni iniettabili con il solvente nella siringa preriempita (0,234% cloruro di sodio), fornita con la confezione (vedere anche il paragrafo 3 del foglio illustrativo per le istruzioni sulla ricostituzione).

BeneFIX, una volta ricostituito, contiene polisorbato-80, che è noto accrescere la percentuale di estrazione di-(2-etilesil)ftalato (DEHP) dal policloruro di vinile (PVC) e ciò deve essere considerato durante la preparazione e somministrazione di BeneFIX. È dunque importante attenersi strettamente alle raccomandazioni esposte al paragrafo 4.2.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Poiché l'utilizzo di BeneFIX in infusione continua non è stato valutato, BeneFIX non deve essere miscelato con soluzioni per infusione o somministrato per via endovenosa a goccia.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Regno Unito

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/047/004  
EU/1/97/047/005  
EU/1/97/047/006  
EU/1/97/047/009  
EU/1/97/047/007  
EU/1/97/047/008

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 Agosto 1997  
Data del rinnovo più recente: 20 Luglio 2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore(i) del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2. dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).