Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/140/benefix-250-iu-iv-enjeksiyonluk-cozelti-icin-toz-v
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/B02BD09

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENEFIX 250 IU IV enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her flakon 250 IU nonakog alfa (rekombinant koagülasyon faktörü IX) içerir.
Ambalaj içerisindeki 5 mL (%0,234) sodyum klorür enjeksiyon çözeltisi ile hazırlanan çözeltinin her mL'si yaklaşık 50 IU nonakog alfa içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

Flakon içerisinde yer alan toz, beyaz/hemen hemen beyaz renkte olup çözücü, berrak ve renksiz bir çözeltidir.

Enjeksiyon için hazırlanan çözelti berrak ve renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BENEFIX pıhtılaşma faktörü IX (rekombinant) aşağıdaki durumlarda Hemofili-B hastalarında kullanılan bir insan kan pıhtılaşma faktörüdür.

- İhtiyaç anında tedavi olarak ve kanama epizodlarının kontrolünde
- Perioperatif kanamanın yönetilmesinde
- Kanama epizodlarının sıklığının azaltmak için rutin profilaksi

BENEFIX tüm yaş grupları için kullanılabilir.

Kullanım sınırlamaları
BENEFIX hemofili B hastalarında immün tolerans indüksiyonu için endike değildir (bkz. bölüm 4.4).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

BENEFIX tedavisi, hemofili tedavisinde deneyimli bir uzman doktor gözetiminde başlatılmalıdır.

Tedavinin izlenmesi
Tedavi süresince, uygulanacak doz ve tekrarlanan infüzyonların sıklığında yol gösterici olması için faktör IX seviyelerinin uygun şekilde belirlenmesi tavsiye edilmektedir. Farklı yarılanma ömürleri ve geri kazanımlarla, bireysel olarak faktör IX'a yanıtta hastalar çeşitlilik gösterebilir. Düşük veya yüksek ağırlıklı hastalarda vücut ağırlığına göre doz ayarlaması gerekebilir. Özellikle majör cerrahi müdahalelerde, replasman tedavisinin koagülasyon analizi (plazma faktör IX aktivitesi) ile kesin sonuçlar alacak şekilde izlenmesi kaçınılmazdır.

Hastaların kan örneklerinde faktör IX aktivitesinin belirlenmesi için *in vitro* tromboplastin zamanına (aPTT) dayanan tek aşamalı pıhtılaşma tayini kullanıldığında, miktar tayininde kullanılan aPTT reaktifinin tipi ve referans standart; plazma faktör IX aktivitesi sonuçlarını belirgin olarak etkileyebilir. Bu durum özellikle laboratuvar ve/veya tayinde kullanılan reaktif değişirken önemlidir.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

Replasman tedavisinde dozaj ve tedavi süresi, faktör IX eksikliğinin şiddetine, kanamanın lokalizasyonu ve büyüklüğüne ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan faktör IX ünite sayısı, faktör IX ürünleriyle ilgili güncel WHO (Dünya Sağlık Örgütü) standardına göre Uluslararası Ünite (IU) şeklinde ifade edilir. Plazmadaki faktör IX aktivitesi, yüzde (normal insan plazmasına göre) ya da Uluslararası Ünite (plazmada faktör IX için uluslararası bir standarda göre) olarak ifade edilir.

Bir Uluslararası Ünite (IU) miktarındaki faktör IX aktivitesi, bir mL normal insan plazmasındaki faktör IX miktarına eşdeğerdir.

İhtiyaç anında tedavi
12 yaş ve üstündeki hastalarda, kilogram başına bir ünite faktör IX aktivitesinin dolaşımdaki faktör IX düzeyini ortalama 0,8 IU/dL (0,4 ile 1,4 IU/dL aralığında) arttırdığı göz önünde bulundurularak gerekli olan BENEFIX dozunun hesaplaması yapılabilir (ilave bilgi için bölüm 5.2'ye bakınız).

Gerekli doz, aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir:

Gerekli olan faktör IX IU sayısı = vücut ağırlığı (kg) x istenilen faktör IX artışı (normal %) veya (IU/dl) x gözlemlenen düzelmenin resiprokal değeri

Örneğin: 0,8 IU/dl düzeyinde bir düzelme için:

Gerekli olan faktör IX IU = vücut ağırlığı (kg) x istenilen faktör IX artışı (%) veya (IU/dL) x 1,3 IU/kg

Çocuklar (<12 yaş)

Çocuklarda, ortalama, kilogram başına bir ünite faktör IX aktivitesinin dolaşımdaki faktör IX düzeyini ortalama 0,7 ± 0,3 IU/dL (0,2 ile 2,1 IU/dL aralığında; medyan IU/kg başına 0,6 IU/dL'dir) arttırmıştır. Uygulanan IU / kg vücut ağırlığı başına 0,7 IU / dL ortalama faktör IX artışıyla dozu tahmin etmek için aşağıdaki formülü kullanınız:

gerekli olan faktör IX IU sayısı (IU)	=	vücut ağırlığı (kg)	x	istenilen faktör IX artışı (normal % veya IU/dL)	x	1,4 (IU/kg per IU/dL)

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığı her bireysel durumda klinik etkililiğe yönelik olmalıdır.

Aşağıda belirtilen hemorajik olayların varlığı durumunda faktör IX aktivitesi, bu dönem için belirtilen plazma aktivitesinin altına düşmemelidir (normalin %'si veya IU/dL olarak). Kanama epizodlarının kontrolü, ihtiyaç anında tedavi ve perioperatif kanamanın yönetilmesi için kullanılması gereken doz ile ilgili aşağıdaki tablo kullanılabilir:

Kanamanın derecesi/ Cerrahi prosedür türü	**İstenilen Faktör IX düzeyi (% normal) veya (IU/dL)**	**Doz sıklığı (saat)/ Tedavi süresi (gün)**
Kanama		
Erken evre hemartroz, kas içine kanama veya oral kanama	20-40	Her 24 saatte bir uygulama. Ağrı ile kendini gösteren kanama epizodu düzelinceye kadar veya iyileşme görülünceye kadar en az 1 gün.
Daha yaygın hemartroz, kas içine kanama veya hematom	30-60	Ağrı ve akut hareket kısıtlılığı düzelinceye kadar 3-4 gün veya daha uzun süreyle her 24 saatte bir tekrarlanan infüzyon.
Yaşamı tehdit eden kanamalar	60-100	Tehlike geçinceye kadar her 8 ila 24 saatte bir tekrarlanan infüzyon.
Cerrahi		
Minör: diş çekimi dahil	30-60	İyileşme görülünceye kadar en az 1 gün, her 24 saatte bir.
Majör	80-100 (pre- ve postoperatif)	Yeterli yara iyileşmesi görülünceye kadar her 8-24 saatte bir tekrarlanan infüzyon, daha sonra %30 ile %60 (IU/dL) arasında bir faktör IX aktivitesini korumak için en az 7 gün süreyle tedavi devamı.

Profilaksi

Daha önceden tedavi edilmiş ağır hemofili B hastalarında kanamaya karşı uzun süreli profilaksi amacıyla BENEFIX 3-4 günlük aralarla 40 IU/kg (13 ila 78 IU/kg arasında) dozunda uygulanabilir. Bazı durumlarda özellikle genç hastalarda daha kısa sürelerde uygulanacak daha yüksek dozlar gerekli olabilir. Yapılan çalışmalarda profilaksi için haftada bir kez 100 IU/kg dozunda etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle BENEFİX profilaksi doz rejiminin (doz veya sıklık) hastanın klinik cevabına göre ayarlanması gereklidir.

Uygulama şekli:
BENEFIX, enjeksiyonluk liyofilize tozun ambalaj içerisinde, kullanıma hazır şırınga içinde bulunan çözücü (% 0,234 sodyum klorür çözeltisi) ile hazırlanmasından sonra intravenöz (IV) enjeksiyon ile uygulanır.

BENEFIX yavaş infüzyon hızıyla uygulanmalıdır. Vakaların çoğunda birkaç dakika boyunca en fazla dakikada 4 mL düzeyinde bir infüzyon hızı kullanılmıştır. Uygulama hızı, hastanın kendini rahat hissettiği düzeye göre belirlenmelidir.

Eğer BENEFIX uygulamasına bağlı olduğu düşünülen herhangi bir şüpheli hipersensitivite reaksiyonu gelişirse, infüzyon hızı düşürülmeli veya infüzyon durdurulmalıdır (Bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Kırmızı kan hücrelerinin tüp/şırınga içerisinde aglünitasyonu

BENEFIX uygulaması sırasında tüp/şırınga içerisinde kırmızı kan hücrelerinin aglünitasyonu ile ilgili bildirimler olmuştur. Bu gözlem ile ilgili herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir. Aglünitasyon olasılığını en aza indirgemek için tüpe giren kan miktarının sınırlandırılması önemlidir. Şırıngaya kan girmemelidir. Tüp/şırınga içerisinde kırmızı kan hücreleri aglünitasyonu gözlemlenirse bu malzemelerin tümünü (tüp, şırınga ve BENEFIX çözeltisi) atınız ve uygulamayı yeni bir paketle tekrarlayınız.

Sürekli infüzyon

BENEFIX'in sürekli infüzyon şeklinde kullanımı onaylanmamıştır ve önerilmemektedir. (Bkz. bölüm 4.4 ve 6.6)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Yeterli veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
BENEFIX ile tedavi edilen 6 yaşından küçük hastalarda ihtiyaç anında tedavi ve cerrahi üzerine sınırlı dökümantasyon vardır.

3-7 günlük intervallerde profilaksi için ortalama doz (± standart sapma) 63,7 (±19,1)'dir. Daha genç hastalarda daha kısa doz aralığı veya daha yüksek doz gerekebilir. 22 değerlendirilebilir hastada rutin profilaksi için Faktör IX tüketimi yıllık 4607 (±1849) IU/kg ve aylık 378 (±152) IU/kg'dır.

Uygun dozu ayarlayabilmek için, klinik endikasyon çerçevesinde faktör IX plazma aktivitesinin yakın takibi ile birlikte; yarı ömür ve seviyedeki düzelme gibi farmakokinetik parametreler de hesaplanmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
BENEFIX klinik çalışmalarında 65 yaş ve üzerindeki hasta sayısı, genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek açısından yeterli değildir. BENEFIX alan her hastada olduğu gibi, yaşlı bir hastada doz seçimi hastaya özel yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar
İlacın etkin maddesine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyet ve hamster proteinlerine karşı bilinen alerjik reaksiyonların olması durumunda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Anafilaktik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları

BENEFIX ile alerjik türde aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Ürün, hamster proteini kalıntıları içermektedir. BENEFIX dahil faktör IX ürünleri ile yaşamı tehdit edebilen anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar görülmüştür. Hipersensitivite semptomları oluşursa, hastaların acilen ürünü kullanmayı kesmeleri ve hekimleri ile iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir. Hastalar, nefes alıp vermede zorluk, nefes darlığı, ödem, kabarıklıklar, genel ürtiker, kaşıntı, göğüste sıkışma hissi, bronkospazm, laringospazm, hırıltılı solunum, hipotansiyon, bulanık görme ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken bulguları hakkında bilgilendirilmelidir.

Bazı vakalarda bu reaksiyonlar şiddetli anafilaksiye kadar ilerlemiştir. Şok tablosunun gelişmesi halinde, şok tedavisi için geçerli olan standart tıbbi müdahaleler uygulanmalıdır. Şiddetli alerjik reaksiyonlar görülmesi durumunda alternatif hemostatik tedavilerin uygulanması düşünülmelidir.

İnhibitörler

İnhibitörlerin oluşumu faktör IX içeren ürünleri almakta olan önceden tedavi görmüş hastalarda sık rastlanılan bir durum değildir. Klinik çalışmalar sırasında BENEFIX ile tedavi edilmekte olan önceden tedavi görmüş bir hastada klinik açıdan anlamlı, yavaş yanıt veren bir inhibitörün gelişmesi ve rekombinant faktör IX'un antijenisitesi ile ilgili deneyimlerin halen kısıtlı olması nedeniyle, BENEFIX ile tedavi görmekte olan hastalar faktör IX inhibitörlerinin gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir; bu inhibitörler, uygun biyolojik testler kullanılarak Bethesda Üniteleri şeklinde titre edilmelidir.

Literatürde, faktör IX inhibitörünün ortaya çıkışı ile alerjik reaksiyonlar arasında bir korelasyonun varlığını gösteren bildirimler söz konusudur. Bu nedenle alerjik reaksiyonlar görülen hastalar, bir inhibitörün varlığı açısından değerlendirilmelidir. Faktör IX inhibitörü olan hastalarda, daha sonraki faktör IX uygulamaları karşısında anafilaksi riski artmış olabilir. Bir hastanın faktör IX geninde majör delesyon mutasyonlarının bulunması ile inhibitör oluşum riskinde artış ve akut aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında bir ilişkinin var olabileceğini düşündüren bazı ön bilgiler mevcuttur. Faktör IX geninde majör delesyon mutasyonu olduğu bilinen hastalar, özellikle ürüne ilk maruz kalma döneminde, akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ilişkin belirti ve bulgularla ilgili olarak yakından gözlemlenmelidir.

Faktör IX konsantreleri ile alerjik reaksiyon riskinden dolayı faktör IX'un ilk uygulamaları, tedaviden sorumlu hekimin takdirine göre, alerjik reaksiyonlar için uygun tıbbi bakımın sağlanabileceği yerlerde ve tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

Tromboz

Her ne kadar BENEFIX yalnızca faktör IX içeriyorsa da tromboz ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) riski göz önünde bulundurulmalıdır. Faktör IX kompleks konsantrelerinin kullanımı, geçmişte tromboembolik komplikasyonların gelişimiyle ilişkilendirildiği için fibrinoliz bulguları olan hastalarda ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) hastalarında faktör IX içeren ürünlerin kullanımı, potansiyel olarak tehlikeli olabilir. Karaciğer hastalığı olanlarda, cerrahi girişim sonrası uygulamalarda, yenidoğan bebeklerde veya trombotik fenomen ya da DIC riski taşıyan

hastalarda BENEFIX uygularken potansiyel tromboembolik komplikasyon riski nedeniyle, uygun biyolojik testlerle birlikte trombotik ve tüketim koagülopatisinin erken bulguları için klinik gözetim uygulanmalıdır. Bu durumların her birinde BENEFIX tedavisinin yararı, bu komplikasyonların taşıdığı riske karşılık değerlendirilmelidir.

BENEFIX'i sürekli infüzyon şeklinde uygulama ile ilgili güvenlilik ve etkililik çalışmaları yapılmamıştır. Pazarlama sonrası deneyimlerde, merkezi venöz kateterden sürekli infüzyon olarak BENEFIX alan kritik durumlu yeni doğanlarda, hayatı tehdit eden superior vena cava (SCV) sendromu dahil trombotik olaylar rapor edilmiştir.

Kardiyovasküler olaylar

Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda, Faktör IX ile replasman tedavisi kardiyovasküler riski artırabilir.

Nefrotik sendrom

Faktör IX inhibitörü olan ve alerjik reaksiyon geçmişine sahip hemofili B hastalarında, immün tolerans indüksiyonunu takiben girişimiyle nefrotik sendrom rapor edilmiştir. BENEFIX'in, immün tolerans indüksiyonunda kullanımına ilişkin güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir.

Özel popülasyonlar

Devam eden klinik çalışmalarda, önceden tedavi edilmemiş hastalarda BENEFIX tedavisi konusunda yeterli veri elde edilememiştir.

Laboratuvar testlerinin izlenmesi

Klinik olarak endike olduğu durumlarda hastaların faktör IX aktivite seviyeleri tek basamaklı pıhtılaşma tayini ile izlenmeli ve yeterli faktör IX seviyesine ulaşıldığı ve korunduğu konfirme edilmelidir.

BENEFIX'in önerilen dozu ile kanama kontrol altına alınamıyor veya beklenen plazma faktör IX aktivite seviyesine ulaşılamıyorsa hasta inhibitör gelişimi açısından izlenmelidir. Plazma faktör IX inhibitör seviyesi Bethesda Birimi (BU) olarak belirlenmelidir.

Kullanım kaydı

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir. Hastalar flakon üzerinde bulunan çıkarılabilir etiketleri, günlüklerinde seri numarasını dökümante etmek için veya yan etki bildirimi için kullanabilirler.

Sulandırmadan sonra BENEFIX flakon başına 0,2 mmol (4,6 mg) sodyum ihtiva eder yani esasında sodyum içermez. Hastanın vücut ağırlığına ve BENEFIX pozolojisine bağlı olarak hastalar birden çok flakon kullanabilir. Özellikle hasta düşük sodyum diyetinde ise bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnsan koagülasyon faktör IX (rDNA) ürünleri ile diğer tıbbi ürünlerin herhangi bir etkileşimi rapor edilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Yeterli veri yoktur.

Gebelik dönemi
BENEFIX'in gebe kadınlarda kullanımına iliskin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan arastırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermistir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.Hayvanlarda faktör IX ile üreme çalışmaları yapılmamıştır. Hemofili B'nin kadınlarda nadir olarak görülmesi nedeniyle gebelikte faktör IX kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir. Bu nedenle faktör IX hamilelikte, yalnızca gerçekten gerekiyor ise kullanılmalıdır. ABD genel popülasyonunda, klinik olarak tanınmış gebeliklerde majör doğum kusuru ve düşük için tahmini arka plan riski sırasıyla % 2-4 ve %15-20'dir.

BENEFIX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Nonakog alfanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Nonakog alfanın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da BENEFIX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve BENEFIX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite
Üreme yeteneği ve fertilite ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
BENEFIX'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur..

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlik profili özeti

Hipersensitivite veya alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, enjeksiyon yerinde yanma ve sızlama, üşüme, sıcak basması, genel ürtiker, baş ağrısı, kabarıklıklar, hipotansiyon, letarji, bulantı, tedirginlik, taşikardi, göğüste sıkışma, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum) gözlemlenmiştir ve bazı vakalarda şiddetli anafilaksiye kadar (şok dahil) ilerleyebilir. Bazı durumlarda, bu reaksiyonlar ciddi anafilaksiye ilerlemiştir, ve bunlar faktör IX inhibitörlerinin gelişimi ile yakın zamansal ilişki içinde meydana gelmiştir (Bkz. bölüm 4.4). Faktör IX inhibitörleri ile hemofili B hastalarında immün tolerans indüksiyonu girişimini takiben ve alerjik reaksiyon hikayesi olanlarda nefrotik sendrom rapor edilmiştir.

Çok seyrek olarak ilgili hipersensitivite reaksiyonları ile birlikte hamster proteinlerine karşı antikor gelişimi gözlenmiştir.

Hemofili B hastaları faktör IX'a karşı nötralize edici antikorlar (inhibitörler) geliştirebilirler. Eğer bu inhibitörler oluşursa, bu durum kendini yetersiz yanıt olarak gösterecektir. Bu durumlarda, uzmanlaşmış bir hemofili merkezi ile irtibata geçilmesi önerilmektedir.

Faktör IX ürünlerinin uygulanmasını takiben tromboembolik olay gelişimi için potansiyel risk bulunmaktadır (Bkz. bölüm 4.4).

Çok merkezli prospektif açık etiketli bir klinik çalışmada haftada bir kez 100 IU/kg dozunda BENEFIX uygulanan daha önceden tedavi almış (PTP) 25 hastada (≥ 100 maruziyet günü buyunca faktör IX içeren bir ürüne maruz bırakılmıştır) değerlendirilmiştir. 25 hasta yaklaşık 52 hafta tedavi edilmiştir. Yaygın olarak (≥ %5) görünen yan etkiler baş ağrısı (%36), ateş (%20) ve öksürüktür (%8). Çalışmada inhibitör gelişimi, trombotik olay ya da anafilaktik reaksiyon rapor edilmemiştir.

Yan etkilerin sıralanması

Aşağıda sıralanan yan etkiler MeDRA sistemi organ klasifikasyonuna göre verilmiştir. Listelenen yan etkiler, önceden tedavi edilmiş hastaların klinik çalışmalarında rapor edilen ve pazarlama sonrası deneyimlerde belirlenleri içermektedir. Sıklıklar toplu klinik çalışmalarda 224 hasta ile elde edilen tüm sebeplere bağlı tedavi gerektiren yan etkilere dayanmaktadır.

Her sıklık gruplandırması içerisinde yer alan istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:
Çok yaygın: ≥ 1/10; yaygın: ≥ 1/100 ila <1/10; yaygın olmayan: ≥ 1/1.000 ila <1/100;
seyrek: ≥ 1/10.000 ila < 1/1.000; çok seyrek: < 1/10.000; bilinmiyor: eldeki verilerden tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan : İnfüzyon bölgesinde selülit[a]

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan : Faktör IX inhibisyonu[b]

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın : Hipersensitivite[c]
Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon*

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın : Baş ağrısı[d]
Yaygın : Baş dönmesi, tat duyusunda değişme
Yaygın olmayan : Tremor (titreme), somnolans (uykulu olma hali)

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan : Göz bozukluğu[e]

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan : Taşikardi[f]

Vasküler hastalıklar
Yaygın : Flebit, sıcak basması[g]
Yaygın olmayan : Hipotansiyon[h]
Bilinmiyor : Superior vena cava (SVC) sendromu[i,]*, derin ven trombozu*, tromboz*, tromboflebit*

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Çok yaygın : Öksürük[j]

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın : Bulantı,kusma

Deri ve deri altı doku hastalıları
Yaygın : Döküntü[k], ürtiker

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan : Böbrek infarktı[l]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın : Ateş
Yaygın : Göğüs rahatsızlığı[o], infüzyon bölgesi reaksiyonu[n], infüzyon bölgesinde ağrı[m]
Bilinmiyor : Yetersiz terapötik yanıt*

Laboratuvar bulguları
Bilinmiyor : Yetersiz faktör IX geri kazanımı[p,]*

* Pazarlama sonrası bildirilen yan etki
[a]: Selülit dahil
[b]: Düşük titreli geçici inhibitör oluşumu
[c]: İlaca karşı aşırı duyarlılık, anjiyoödem, bronkospazm, hırıltılı solunum, dispne ve laringospazm dahil
[d]: Migren, sinüs baş ağrısı dahil
[e]: Hareket eden skotom ve bulanık görme
[f]: Artmış kalp atışı, sinüs taşikardi dahil
[g]: Sıcak basması, sıcak hissetme, deride sıcaklık dahil
[h]: Düşük kan basıncı dahil
[ı]: Merkezi venöz bir katater ile BENEFIX'i sürekli infüzyon olarak alan kritik derecede hasta neonatlarda superior vena cava (SVC) sendromu
[j]: Prodüktif öksürük dahil
[k]: Maküler döküntü, papüler döküntü, makülopapüler döküntü dahil
[l]: Hepatit C antikoru pozitif olan bir hastada BENEFIX dozundan 12 gün sonra bir kanama epizotu gelişmiştir.
[m]: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, infüzyon bölgesinde rahatsızlık dahil
[n]: İnfüzyon bölgesinde prurit, infüzyon bölgesinde eritem dahil
[o]: Göğüs ağrısı ve göğüste sıkışma dahil
[p]: Bu kelimesi kelimesine yazılmış bir terimdir.

Seçilmiş yan etkilerin açıklaması

Aşırı duyarlılık / alerji reaksiyonları
BENEFIX uygulaması ile ilişkili olduğu düşünülen herhangi bir şüpheli aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşursa bkz. bölüm 4.2 ve 4.4

İnhibitör gelişimi
Önceden plazma kaynaklı ürünleri almış olan 65 BENEFIX hastasından (yalnızca cerrahi çalışmasına katılan 9 hasta dahil) 1'inde klinik açıdan anlamlı, yavaş yanıt veren bir inhibitör saptanmıştır. Bu hastada, inhibitörde herhangi bir anamnestik artış veya anafilaksi olmaksızın BENEFIX tedavisinin sürdürülmesi mümkün olmuştur (Bkz. bölüm 4.4).

Önceden tedavi almış olan 25 hastaya haftalık 100 IU/kg BENEFIX uygulandığında inhibitör gelişimi görülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Alerjik reaksiyonlar çocuklarda yetişkinlere oranla daha sık görülmüş olabilir.

Daha önceden tedavi almamış hastalardaki inhibitör insidansı konusunda yeterli veri yoktur. (Bkz. bölüm 5.1)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Rekombinant koagülasyon faktör IX ürünleri ile doz aşımı semptomları rapor edilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, Kan Koagülasyon Faktörleri

ATC kodu: B02BD04

BENEFIX, rekombinant koagülasyon faktörü IX (nonakog alfa) içerir. Rekombinant koagülasyon faktörü IX, yaklaşık molekül ağırlığı 55,000 Dalton olan tek zincirli bir glikoproteindir ve K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerinin serin proteaz familyasının bir üyesidir. Rekombinant koagülasyon faktörü IX, endojen faktör IX'la karşılaştırılabilir yapısal ve işlevsel özelliklere sahip olan DNA bazlı rekombinant bir terapötik proteindir.

Faktör IX, ekstrinsik yolakta faktör VII/doku faktörü kompleksi ile, intrinsik koagülasyon yolağında ise faktör XIa ile aktive olur. Aktive olan faktör IX, aktive faktör VIII ile birlikte faktör X'u aktive eder. Bu aktivasyonun sonucunda protrombin, trombin'e dönüşür. Trombin daha sonra fibrinojeni fibrin'e dönüştürür ve pıhtı oluşumu gerçekleşir. Hemofili B hastalarında faktör IX aktivitesi hiç yoktur veya büyük oranda azalmıştır ve bu nedenle replasman tedavisi gerekmektedir.

Farmakodinamik etki

Hemofili B, faktör IX düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan, cinsiyete bağlı kalıtımsal bir kan pıhtılaşma bozukluğudur ve spontan veya kaza ya da cerrahi travmalar sonucunda eklemler, kaslar veya iç organlarda şiddetli kanamalara neden olur. Replasman tedavisi sayesinde plazma faktör IX düzeyleri artmakta ve böylece, faktör eksikliği geçici olarak düzeltilerek kanama eğilimi giderilmektedir.

Pediyatrik popülasyon

3090A1-301-WW no'lu çalışmanın etkililik analizinde, ihtiyaç anında tedavi almış ve kısa sürede profilaksiye geçen 4 hasta dahil olmak üzere 22 değerlendirilebilir pediyatrik hasta baz alınmıştır. İki hasta cerrahi müdahale görmüştür (sünnet ve port kateter yerleşimi). 25 değerlendirilebilir hastanın güvenlilik analizi beklenen güvenlilik profilini yansıtmıştır. Kaydedilen tek ciddi advers olay daha önce tedavi almamış tek hastada görülmüş olan hipersensitivite ve inhibitör gelişimidir.

İki açık etiketli çalışmada BENEFIX haftada bir kez 100 IU/kg dozda güvenli bir şekilde uygulanmıştır. Ancak, ürünün yarılanma ömrü (Bkz. bölüm 5.2) ve haftada bir kez uygulama için

sınırlı farmakokinetik veriler, ciddi hemofili B hastalarında uzun dönem profilaksi için genel olarak bu uygulamanın önerilmesine izin vermemektedir.

Rutin Profilaksi

İhtiyaç anında tedavi ile haftada bir kez 100 IU/kg'lık uygulama ile profilaksinin karşılaştırıldığı 25 hastayı (12-54 yaş aralığında) içeren açık etiketli bir çalışmada; profilaksi periyodu için yıllık kanama oranı, ihtiyaca bağlı periyoddaki yıllık kanama oranına göre belirgin olarak daha düşüktür (sırasıyla ortalama ± standart sapma (SD): 3,6 ± 4,6, medyan: 2,0, min-maks: 0 – 13,8'e kıyasla ortalama: 32,9 ± 17,4, medyan: 33,6, min-maks: 6,1 – 69,0) ($p<0,0001$).

4 aylık profilaksi tedavi periyodları boyunca haftada bir kez 100 IU/kg (44 hasta) ve haftada iki kez 50 IU / kg (43 hasta) alan 6-64 yaş arasındaki hastalarda yapılan açık etiketli çaprazlama bir çalışmada, haftada bir kez 100 IU/kg profilaksi periyodu için yıllık kanama oranı ortalama 4,4 ± 10,0 (medyan 0,0 min-maks: 0-50,5) ve haftada iki kez 50 IU / kg profilaksi periyodu için ortalama 2,8 ± 5,7 (medyan 0,0 min-maks: 0-24,1) olmuştur. 12 yaşından büyük 6 hastanın bir kez 100 IU/kg profilaksi periyodu için yıllık kanama oranı ortalama 1,6 ± 1,7 (medyan 1,5 min-maks: 0-3,3) ve haftada iki kez 50 IU / kg profilaksi periyodu için ortalama 0 ± 0 (medyan 0 min-maks: 0-0) olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
75 IU/kg lık bir dozda önceden tedavi görmüş 24 hastada (≥ 12 yıl) yapılan randomize, çaprazlama bir farmakokinetik çalışmada %0,234 sodyum klorür çözücüsü ile sulandırılan BENEFIX, önceden piyasada bulunan BENEFIX (steril su ile sulandırılan) ile famakokinetik olarak eşdeğer bulunmuştur. Ek olarak, 6 ay boyunca BENEFIX'în tekrarlayan uygulamaları sonrası aynı hastaların 23'ünde farmakokinetik parametreler takip edilmiş ve ilk değerlendirme ile karşılaştırıldığında farklılık göstermemiştir. Farmakokinetik verilerin özeti Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hemofili B'li önceden tedavi görmüş hastalarda başlangıç ve 6.ayda BENEFIX (75 IU/kg) için farmakokinetik parametre tahminleri

Parametre	Başlangıç n=24 Ortalama ± SS	6. ay n=23 Ortalama ± SS
C_{maks} (IU/dL)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
EAA (IU.saat/dL)	940 ± 237	923 ± 205
$t_{1/2}$ (sa)	22,4 ± 5,3	23,8 ± 6,5
CL (mL/saat/kg)	8,47 ± 2,12	8,54 ± 2,04
Geri kazanım (IU/kg başına IU/dL)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18

Kısaltmalar: EAA= Sıfırdan sonsuza kadar eğri altında kalan alan; C_{maks}= Pik konsantrasyon; $t_{1/2}$= plazma eliminasyon yarılanma ömrü; CL= Klerens; SS=Standart sapma

Popülasyon farmakokinetik modeli 7 ay-60 yaş arasındaki 73 hastadan toplanan veriler kullanılarak geliştirilmiştir. Final 2-kompartıman modeli kullanılarak tahmin edilen parametreler Tablo 2'de gösterilmiştir.

İnfantlar ve çocuklar adölesan ve yetişkinlere nazaran daha yüksek klerense, daha büyük dağılım hacmine, daha kısa yarılanma ömrüne ve daha az düzelmeye sahiptir. 6 yaşından küçük pediyatrik hastalarda 24 saatin ötesindeki verilerin eksikliğinden dolayı terminal faz açık bir biçimde verilmemiştir.

Tablo 2. Popülasyon Farmakokinetik Analizinden tahmin edilen Bireysel Farklılıklar baz alınarak Ortalama ± SS Farmakokinetik Parametreleri					
Yaş Grubu (yıl)	Infantlar <2	Çocuklar 2-<6	Çocuklar 6- <12	Adölesanlar 12- <18	Yetişkinler 18 -60
Gönüllü sayısı	7	16	1	19	30
Klerens (mL/saat/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
Kararlı durum dağılım hacmi V_{ss} (mL/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Eliminasyon yarı ömrü (saat)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Geri kazanım (IU/dL per IU/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

Emilim:
Emilim, BENEFIX için geçerli değildir; sadece IV olarak uygulanmaktadır. Bu nedenle infüzyon tamamlandığında biyoyararlanım tamdır. BENEFIX infüzyonunu takiben plazma faktör IX aktivitesi belirgin bir şekilde artmıştır; faktör IX aktivitesi tepe noktasına infüzyonu takiben hızlı bir şekilde ulaşmıştır.

Dağılım:
İnfüzyonun sonunda, faktör IX aktivitesindeki azalma bi-fazik dağılım karakteristiği göstermiştir. Başlangıç fazında aktivite, ekstravasküler alana hızlı ancak sınırlı dağılımla uyumlu olacak şekilde düşmüştür. Ortalama kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) 200 mL/kg'dır, ki bu da toplam vücut sıvısının (600 mL/kg) yaklaşık üçte birine karşılık gelmektedir.

Biyotransformasyon:
Geçerli değildir.

Eliminasyon:
BENEFIX uygulamasının ardından FIX:C (Faktör IX konsantrasyon)'nin ortalama (± standart sapma) klerensi 8,3 ± 2,3 mL/sa/kg olmuştur. FIX:C'nin klerensinde doz bağımlı bir değişim görülmemiştir. Eliminasyonun terminal fazı boyunca; FIX:C hızındaki azalma oranı 19,3 ± 5 saat (ortalama±standart sapma) ortalamaya sahip başlangıç fazından daha yavaştı.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
FIX:C EAA değeri BENEFIX uygulamasının ardından, artan dozlarda dozla orantılı olacak şekilde yükselmiştir. 60 ay boyunca tekrarlanan BENEFIX uygulamalarından sonra FIX:C farmakokinetiği başlangıçtaki farmakokinetik değerlendirme ile kıyaslanabilir olmuştur, ki bu da FIX:C farmakokinetiğinde zamana bağlı değişim olmadığını göstermektedir.

Plazma kaynaklı faktör IX'a kıyasla BENEFIX uygulandığında FIX:C %28 daha düşük düzelme oranı belirlenmiştir. FIX:C'nin farmakokinetik parametreleri, replasman ürünlerinin farklı türlerde tek ve çoklu intravenöz dozlarından sonra da belirlenmiştir. BENEFIX'ten sonra FIX:C'nin FIX:C plazma kaynaklı faktör IX ile karşılaştırıldığı çalışmalarda elde edilen farmakokinetik parametreler, insanlarda yapılan çalışmalarda elde edilenlere benzer bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klasik genotoksisite çalışmalarına dayalı klinik dışı veriler, insanlarda özel herhangi bir tehlikenin varlığını göstermemiştir.
Karsinojenite, fertilitede bozulma ve fetal gelişim ile ilgili herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sukroz
Glisin
L-Histidin
Polisorbat 80
Sodyum klorür çözeltisi

6.2. Geçimsizlikler
Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından bu ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır. Sadece ambalaj içerisinde bulunan infüzyon seti kullanılmalıdır. Bazı infüzyon aletlerinin iç yüzeylerine insan koagülasyon faktör IX'un adsorpsiyonu nedeniyle tedavi başarısızlığı görülebilir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

Kullanıma hazırlanmış olan ilaç hemen kullanılmalıdır; ilaç, hazırlandıktan sonra en fazla 3 saat içinde kullanılabilir. 25ºC'ye kadar olan sıcaklıklarda 3 saat süreyle kimyasal ve fiziksel açıdan stabildir. Bu sürenin bitiminde ilaç, tekrar buzdolabına konulmamalıdır, kullanılmalı ya da atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
BENEFIX 2-8°C arasında veya 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalı ve taşınmalıdır. Dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Bir tıpa (klorobutil) ve "flip-off" mühürlü (aluminyum) 10 mL'lik flakonda (tip 1 cam) 250 IU toz, piston (bromobutil) ve bir kapak (bromobutil) içeren kullanıma hazır şırınga (tip 1 cam) içerisinde 5 mL berrak renksiz çözücü, steril flakon adaptör rekonstitüsyon aleti, steril bir infüzyon seti, 2 adet alkollü ped, bir flaster ve bir gazlı bez ile birlikte sunulur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Pfizer PFE İlaçları Anonim Şirketi
34347 Ortaköy- İSTANBUL
Tel.: 0 212 310 70 00
Faks.: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI
2014/443

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.05.2014
Ruhsat yenileme tarihi: 24.10.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ