

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

BeneFIX<sup>®</sup> 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
 BeneFIX<sup>®</sup> 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
 BeneFIX<sup>®</sup> 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
 BeneFIX<sup>®</sup> 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
 BeneFIX<sup>®</sup> 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
 BeneFIX<sup>®</sup> 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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.

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

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.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1000 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.

### BeneFIX 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1500 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 300 I.E. Nonacog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominell 2000 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.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominell 3000 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 Einstufen-Tests gemäß Europäischer Pharma-

Die benötigte Dosis wird unter Verwendung der nachfolgenden Formel bestimmt:

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

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

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

kopöe 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 Säugtierzellen (Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters [CHO]) sezerniert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

BeneFIX 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 1500 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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-Reagens 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).

Siehe oben stehende Formeln

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 die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Siehe Tabelle auf Seite 2

#### Prophylaxe

BeneFIX kann zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B verabreicht werden. In einer klinischen Stu-

Grad der Blutung/ Operationsart	Benötigter Faktor-IX-Spiegel (in % oder I.E./dl)	Dosierungshäufigkeit (Stunden)/Therapiedauer (Tage)
<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 Große	30 bis 60  80 bis 100 (prä- und postoperativ)	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.  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.

die 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 auswärtigen 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.

#### 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 bis zu 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 über Agglutination von roten Blutkörperchen im Schlauchsystem oder der Spritze während der Verabreichung von BeneFIX vor. 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

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. Patienten können eines der abziehbaren Etiketten von der Durchstechflasche zur Dokumentation der Chargennummer in ihr Tagebuch kleben oder zur Meldung von Nebenwirkungen nutzen.

##### 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 Anaphy-

laxierisiko 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 (disseminierte intravasale Gerinnung, 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.

#### Natriumgehalt

Nach der Rekonstitution enthält BeneFIX 0,2 mmol Natrium (4,6 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Abhängig vom Körpergewicht des Patienten und der Dosierung von BeneFIX können Patienten mehrere Durchstechflaschen erhalten. Dies ist zu berücksichtigen, wenn der Patient eine natriumarme Diät einhalten soll.

### 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.

Siehe Tabelle auf Seite 4

#### 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

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)
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>j</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>	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Brustkorbbeschwerden <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>

\* Nebenwirkung nach Markteinführung identifiziert

<sup>a</sup> einschließlich Zellulitis

<sup>b</sup> transiente Bildung niedrigtriger Hemmkörper

<sup>c</sup> einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit, Angioödem, Bronchospasmus, Stenoseatmung, Dyspnoe und Laryngospasmus

<sup>d</sup> einschließlich Migräne, Sinuskopfschmerz

<sup>e</sup> einschließlich szintillierendes Skotom und verschwommenes Sehen

<sup>f</sup> einschließlich erhöhte Herzfrequenz, Sinustachykardie

<sup>g</sup> einschließlich Hitzewallung, Wärmegefühl, warme Haut

<sup>h</sup> einschließlich erniedrigter Blutdruck

<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

<sup>j</sup> einschließlich Husten mit Auswurf

<sup>k</sup> einschließlich makulöser, papulöser oder makulo-papulöser Ausschlag

<sup>l</sup> entwickelt bei einem Hepatitis-C-Antikörper-positivem Patienten 12 Tage nach einer wegen einer Blutung gegebenen BeneFIX-Dosis

<sup>m</sup> einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Infusionsstelle

<sup>n</sup> einschließlich Juckreiz an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle

<sup>o</sup> einschließlich Brustkorbschmerz, Brustenge

<sup>p</sup> Wurde so gemeldet. Es wurde kein Preferred Term aus der MedDRA-Datenbank 17.1 abgerufen.

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Straße 51-59  
63225 Langen  
Telefon: +49 6 10 37 70  
Telefax: +49 61 03 77 12 34  
Website: www.pei.de

#### Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: +43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### 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: B02BD04

##### 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 re-

kombinantes 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.

In zwei offenen Studien erwies sich BeneFIX bei einmal wöchentlicher Gabe von 100 I.E./kg als unbedenklich. Aufgrund der Halbwertszeit des Produkts (siehe Abschnitt 5.2) und der begrenzten Daten aus pharmakokinetischen Studien bezüglich der einmal wöchentlichen Gabe kann dieses Dosierungsschema im Allgemeinen jedoch nicht zur Langzeitprophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie B empfohlen werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine randomisierte Cross-Over-Studie zur Pharmakokinetik an 24 vorbehandelten Patienten ( $\geq 12$  Jahre) und bei einer Dosis von 75 I.E./kg ergab, dass in 0,234 %iger Natriumchloridlösung rekonstituiertes BeneFIX pharmakokinetisch äquivalent ist zu dem zuvor vermarkteten BeneFIX (mit sterilem Wasser rekonstituiert). Außerdem wurden bei 23 dieser Patienten die pharmakokinetischen Parameter nach wiederholter Gabe von BeneFIX über einen Zeitraum von 6 Monaten weiter erhoben, wobei keine Veränderung gegenüber den Werten der initialen Bestimmung festgestellt wurde.

**Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameterschätzungen für BeneFIX (75 I.E./kg), initial und nach 6 Monaten bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B**

Parameter	Initial n = 24 Mittelwert $\pm$ SA	Monat 6 n = 23 Mittelwert $\pm$ SA
$C_{max}$ (I.E./dl)	54,5 $\pm$ 15,0	57,3 $\pm$ 13,2
$AUC_{0-\infty}$ (I.E. $\times$ h/dl)	940 $\pm$ 237	923 $\pm$ 205
$t_{1/2}$ (h)	22,4 $\pm$ 5,3	23,8 $\pm$ 6,5
CL (ml/h/kg)	8,47 $\pm$ 2,12	8,54 $\pm$ 2,04
Recovery (I.E./dl pro I.E./kg)	0,73 $\pm$ 0,20	0,76 $\pm$ 0,18

Abkürzungen:  $AUC_{0-\infty}$  = Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis unendlich;  $C_{max}$  = Spitzenkonzentration;  $t_{1/2}$  = Plasma-Eliminationshalbwertszeit; CL = Clearance; SA = Standardabweichung

**Tabelle 2: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung der pharmakokinetischen Parameter basierend auf individuellen Bayes-Schätzungen aus einer Populationskinetik**

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 $\pm$ 2,1	13,1 $\pm$ 2,9	15,5	9,2 $\pm$ 2,3	8,0 $\pm$ 0,6
Vss (ml/kg)	252 $\pm$ 35	257 $\pm$ 25	303	234 $\pm$ 49	225 $\pm$ 59
Eliminationshalbwertszeit (h)	15,6 $\pm$ 1,2	16,7 $\pm$ 1,9	16,3	21,5 $\pm$ 5,0	23,9 $\pm$ 4,5
Recovery (I.E./dl pro I.E./kg)	0,61 $\pm$ 0,10	0,60 $\pm$ 0,08	0,47	0,69 $\pm$ 0,16	0,74 $\pm$ 0,20

Eine Zusammenfassung der pharmakokinetischen Daten findet sich in Tabelle 1.

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.

## 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  
 Sacrose  
 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 beigegepackte 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

BeneFIX 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 1500 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
 BeneFIX 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 1500 I.E., 2000 I.E., 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 Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
27. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juli 2012

### 10. STAND DER INFORMATION

September 2020

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

### VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

### REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

### PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

BeneFIX 250 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel **N 1**

BeneFIX 500 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel **N 1**

BeneFIX 1000 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel **N 1**

BeneFIX 1500 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel **N 1**

BeneFIX 2000 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel **N 1**

BeneFIX 3000 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel **N 1**

### PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

BeneFIX 250 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel

BeneFIX 500 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel

BeneFIX 1000 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel

BeneFIX 1500 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel

BeneFIX 2000 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel

BeneFIX 3000 I.E.

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel

### REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH  
Linkstr. 10  
10785 Berlin  
Tel.: 030 550055-51000  
Fax: 030 550054-10000

### REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Floridsdorfer Hauptstraße 1  
A-1210 Wien  
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt