

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BeneFIX 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
BeneFIX 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

BeneFIX 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 250 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 50 UI de nonacog alfa.

BeneFIX 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 500 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 100 UI de nonacog alfa.

BeneFIX 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 1000 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 200 UI de nonacog alfa.

BeneFIX 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 1500 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 300 UI de nonacog alfa.

BeneFIX 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 2000 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 400 UI de nonacog alfa.

BeneFIX 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 3000 UI de nonacog alfa (facteur IX de coagulation recombinant). Après reconstitution avec les 5 ml (0,234%) de solution injectable de chlorure de sodium fournie, chaque ml de solution contient approximativement 600 UI de nonacog alfa.

L'activité (UI) a été déterminée en utilisant le test de coagulation en une étape de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de BeneFIX n'est pas inférieure à 200 UI/mg de protéine.

BeneFIX contient du facteur IX de coagulation recombinant, (DCI = nonacog alfa). Nonacog alfa est une protéine purifiée, formée d'une seule chaîne de 415 acides aminés. Il présente une séquence primaire d'acides aminés comparable à la forme allélique Ala¹⁴⁸ du facteur IX dérivée du plasma et certaines modifications post-traductionnelles de la molécule recombinante sont différentes de celles de la molécule dérivée du plasma. Le facteur IX de coagulation recombinant est une glycoprotéine sécrétée par des cellules de mammifères génétiquement modifiées, dérivées d'une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanche ou presque blanche et solvant limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

BeneFIX peut être utilisé dans tous les groupes d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être sous la surveillance d'un médecin spécialiste de la prise en charge de l'hémophilie.

Surveillance du traitement

Au cours du traitement, il est conseillé de mesurer de manière appropriée le taux de facteur IX afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse de chaque patient au facteur IX peut varier, avec des demi-vies et des niveaux de récupération différents. La dose en fonction du poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients présentant un surpoids ou un faible poids. Il est indispensable d'effectuer une surveillance précise du traitement substitutif au moyen d'une mesure de l'activité coagulante (activité plasmatique du facteur IX), notamment dans le cas d'interventions chirurgicales majeures.

Lors de l'utilisation d'un test de coagulation *in vitro* en une étape basée sur le temps de céphaline activée (TCA) pour déterminer l'activité du facteur IX dans les échantillons de sang des patients, les résultats d'activité plasmatique du facteur IX peuvent être significativement influencés par le type de réactif de TCA et le standard de référence utilisé. Cela est particulièrement important en cas de changement de laboratoire et/ou de réactifs utilisés pour le test.

Posologie

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur IX, de la localisation et de l'importance de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur IX administrées est exprimé en Unité Internationales (UI), calculées par rapport à l'étalon OMS pour le facteur IX. L'activité plasmatique du facteur IX est exprimée soit en pourcentage (par rapport à un plasma humain normal) soit en Unités Internationales (par rapport à un étalon international de facteur IX dans le plasma).

Une Unité Internationale (UI) d'activité facteur IX correspond à la quantité de facteur IX présente dans 1 ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose de BeneFIX nécessaire repose sur l'observation qu'une unité d'activité facteur IX par kg de poids corporel augmente le taux circulant de facteur IX de 0,8 UI/dl en moyenne (intervalle compris entre 0,4 UI/dl et 1,4 UI/dl) chez des patients ≥ 12 ans (informations en rubrique 5.2).

La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'UI de facteur IX nécessaire	=	Poids corporel (en kg)	X	Augmentation souhaitée en facteur IX (% ou UI/dl)	X	Inverse de la récupération observée
--------------------------------------	---	------------------------	---	---	---	-------------------------------------

Exemple : Pour une récupération de 0,8 UI/dl, la formule est :

Nombre d'UI de facteur IX nécessaire	=	Poids corporel (en kg)	X	Augmentation souhaitée en facteur IX (% ou UI/dl)	X	1,3 UI/kg
--------------------------------------	---	------------------------	---	---	---	-----------

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque cas en fonction de l'efficacité clinique.

En cas de survenue des épisodes hémorragiques suivants, l'activité facteur IX ne doit pas diminuer en deçà de niveaux d'activité plasmatique établis (en % d'un taux normal ou en UI/dl) et pendant une période correspondante. Le tableau suivant peut servir de guide pour les posologies en cas d'accidents hémorragiques et en chirurgie :

Degré d'hémorragie/Type de chirurgie	Niveau de facteur IX nécessaire (%) ou (UI/dl)	Fréquence des injections (heures)/Durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20-40	Répéter toutes les 24 heures, au moins pendant un jour, jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique révélé par la douleur ou jusqu'à la cicatrisation.
Hémarthrose plus importante, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Répéter l'injection toutes les 24 heures pendant 3 à 4 jours ou davantage jusqu'à la disparition de la douleur et de la gêne aiguë.
Hémorragies menaçant le pronostic vital	60-100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à l'arrêt du risque hémorragique.
Chirurgie		
Mineure : Y compris extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures, au moins pendant un jour, jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie.
Majeure :	80-100 (pré- et postopératoire)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à un niveau de cicatrisation suffisant, puis continuer le traitement pendant au moins 7 jours afin de conserver une activité facteur IX de 30 % à 60 % (UI/dl)

Prophylaxie

BenefIX peut être administré dans le cadre d'une prophylaxie à long terme visant à prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B. Au cours d'une étude clinique dans la prophylaxie secondaire, la dose moyenne pour les patients préalablement traités (PTP) était de 40 UI/kg (extrêmes : 13 à 78 UI/kg) deux à trois fois par semaine.

Dans certains cas, en particulier chez les plus jeunes patients, des intervalles d'injection plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques de moins de 6 ans traités par BeneFIX, les données disponibles sont limitées, en ce qui concerne le traitement à la demande et en chirurgie.

La posologie moyenne (\pm écart type) en prophylaxie était de 63,7 (\pm 19,1) UI/kg à des intervalles de 3 à 7 jours. Chez les patients plus jeunes, des intervalles d'injection plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. La consommation de facteur IX en prophylaxie de routine chez 22 patients évaluables était de 4607 (\pm 1849) UI/kg par an et de 378 (\pm 152) UI/kg par mois.

Une surveillance étroite de l'activité plasmatique en facteur IX en fonction de l'indication clinique et le calcul des paramètres pharmacocinétiques tels que récupération et demi-vie doivent être effectués afin d'ajuster correctement les doses.

Population âgée

Les essais cliniques menés avec BeneFIX n'ont pas inclus suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. Comme avec tous les patients qui reçoivent BeneFIX, la dose à administrer chez les patients âgés doit être déterminée en fonction de chaque individu.

Mode d'administration

BeneFIX est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution du lyophilisat avec une solution stérile de chlorure de sodium (0,234%), voir rubrique 6.6.

BeneFIX doit être administré lentement. Dans la plupart des cas, un débit \leq 4 ml/min a été utilisé. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient.

Si une réaction d'hypersensibilité suspectée semble liée à l'administration de BeneFIX, le débit de perfusion doit être réduit ou la perfusion interrompue (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Agglutination des globules rouges dans la tubulure ou la seringue

Des cas d'agglutination des globules rouges dans la tubulure ou la seringue lors de l'administration de BeneFIX ont été rapportés, sans effet indésirable associé. Pour minimiser la possibilité d'agglutination, il est important de limiter le volume de sang entrant dans la tubulure. Le sang ne doit pas entrer dans la seringue. Si une agglutination de globules rouges survient dans la tubulure ou la seringue, tout le matériel (tubulure, seringue, solution de BeneFIX) doit être jeté et l'administration doit être reprise en utilisant un nouveau kit.

Perfusion continue

L'administration en perfusion continue n'a pas été approuvée et n'est donc pas recommandée (voir également rubriques 4.4 et 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Les patients peuvent utiliser l'une des étiquettes détachables du flacon afin d'indiquer le numéro de lot dans leur carnet ou pour signaler des effets indésirables.

Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité peuvent apparaître avec BeneFIX. Ce médicament contient des traces de protéines de hamster. Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes pouvant menacer le pronostic vital sont survenues avec des facteurs IX, y compris BeneFIX. Si des symptômes d'hypersensibilité surviennent, il doit être recommandé aux patients d'arrêter immédiatement l'utilisation du médicament et de consulter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité : gêne respiratoire, dyspnée, œdème, urticaire, urticaire généralisée, prurit, oppression thoracique, bronchospasme, laryngospasme, respiration asthmatiforme, hypotension, vision trouble et anaphylaxie.

Dans certains cas, ces réactions ont pu évoluer vers une anaphylaxie sévère. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré. En cas de réactions allergiques sévères, un traitement substitutif doit être envisagé.

Inhibiteurs

L'apparition d'inhibiteurs est rare chez les patients préalablement traités (PTPs) par des préparations de facteur IX. Néanmoins, l'apparition d'inhibiteurs dirigés contre le facteur IX doit être étroitement surveillée chez les patients traités par BeneFIX. En effet, au cours des essais cliniques, un PTP traité par BeneFIX a développé un inhibiteur cliniquement significatif de faible titre, et compte-tenu que l'expérience de l'antigénicité du facteur IX recombinant est encore limitée, une surveillance étroite du développement d'inhibiteurs anti-facteur IX doit être effectuée. Le titre de l'inhibiteur devra être mesuré en Unités Bethesda à l'aide de tests biologiques appropriés.

Une corrélation entre l'apparition d'un inhibiteur du facteur IX et des réactions allergiques a été rapportée dans la littérature. Ainsi, la présence d'un inhibiteur doit être recherchée chez les patients présentant des réactions allergiques. À noter que les patients avec inhibiteur du facteur IX peuvent présenter un risque plus élevé d'anaphylaxie lors d'expositions répétées au facteur IX. Les données préliminaires permettent de penser qu'il pourrait exister une relation entre la présence de mutations de délétion majeures sur le gène du facteur IX d'un patient et un risque accru de formation d'un inhibiteur et de réactions d'hypersensibilité aiguë. Les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité aiguë doivent être surveillés étroitement chez les patients présentant des mutations de délétion majeures du gène du facteur IX, notamment pendant les premières phases d'exposition au produit.

En raison du risque de réactions allergiques pouvant survenir avec les préparations de facteur IX, les premières administrations doivent, selon avis médical, être réalisées en milieu hospitalier où un traitement des réactions allergiques peut être pris en charge.

Thrombose

Bien que BeneFIX ne contienne que du facteur IX, il existe un risque potentiel de thrombose et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). L'utilisation des concentrés de complexes facteur IX a été associée dans le passé à des complications thromboemboliques. Aussi, l'utilisation de produits contenant du facteur IX peut entraîner un risque potentiel chez les patients présentant des signes de fibrinolyse ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). En raison du risque potentiel de complications thrombotiques, une surveillance clinique des premiers signes de thrombose ou de coagulopathie de consommation et des tests biologiques appropriés doivent être effectués lors de l'administration de ce produit à des patients atteints de maladies hépatiques, en postopératoire, aux nouveau-nés ou à des patients à risque de thrombose ou de CIVD. Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement par le facteur IX recombinant doit être évalué par rapport au risque de complications.

La sécurité et l'efficacité d'une administration de BeneFIX en perfusion continue n'ont pas été établies (voir aussi rubriques 4.2 et 4.8). Lors du suivi post-commercialisation, des cas d'événements thrombotiques, incluant un syndrome de la veine cave supérieure (VCS) mettant en jeu le pronostic vital chez des nouveau-nés gravement malades recevant BeneFIX en perfusion continue avec un cathéter, ont été rapportés (voir aussi rubrique 4.8).

Événements cardiovasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, un traitement substitutif par Facteur IX peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Syndrome néphrotique

L'apparition d'un syndrome néphrotique après induction d'une tolérance immune avec de fortes doses de facteur IX plasmatique humain a été rapportée chez des patients atteints d'hémophilie B présentant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation de BeneFIX pour l'induction d'une tolérance immune n'ont pas été établies.

Populations spéciales

Les études cliniques avec BeneFIX n'ont pas permis d'obtenir des données suffisantes chez les patients non préalablement traités (PUPs).

Teneur en sodium

Après reconstitution, BeneFIX contient 0,2 mmol de sodium (4,6 mg) par flacon, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Selon la masse corporelle du patient et la posologie de BeneFIX, les patients peuvent recevoir plusieurs flacons. Ceci doit être pris en compte si le patient suit un régime hyposodé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction n'a été signalée entre le facteur IX de coagulation humain recombinant (ADNr) et d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude expérimentale de reproduction n'a été conduite chez l'animal. L'incidence de l'hémophilie B étant rare chez la femme, aucune expérience de l'utilisation du facteur IX lors de la grossesse et de l'allaitement n'est disponible. Par conséquent, le facteur IX recombinant ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

L'effet de BeneFIX sur la fécondité n'a pas été établi.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

BeneFIX n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (pouvant inclure angioedème, sensation de brûlure et de picotement au site de perfusion, frissons, bouffées vasomotrices, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration asthmatiforme) ont été observées et peuvent parfois évoluer vers une anaphylaxie sévère (notamment un état de choc). Dans certains cas, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère et se sont produites concomitamment au développement d'inhibiteurs du facteur IX (voir également rubrique 4.4). L'apparition d'un syndrome néphrotique après la tentative d'induction d'une tolérance immune a été rapportée chez des patients atteints d'hémophilie B ayant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.

Dans de très rares cas, le développement d'anticorps aux protéines de hamster avec des réactions d'hypersensibilité associées a été observé.

Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur IX. L'apparition d'inhibiteurs peut se manifester par une réponse clinique

insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie.

Il existe un risque d'épisodes thromboemboliques après l'administration de facteur IX, voir rubrique 4.4.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous est conforme à la classification du système d'organes de MedDRA [System Organ Class (SOC) et Preferred Term (PT)]. Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Le tableau énumère les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez des patients précédemment traités et les effets indésirables identifiés après la mise sur le marché. Les fréquences reposent sur les effets indésirables apparus sous traitement, toutes causes confondues, lors d'essais cliniques regroupés portant sur 224 sujets.

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Cellulite au site de perfusion ^a	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Inhibition du facteur IX ^b	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité ^c		Réaction anaphylactique*
Affections du système nerveux	Céphalée ^d	Sensation vertigineuse ; dysgueusie	Somnolence ; tremblement	
Affections oculaires			Défauts visuels ^e	
Affections cardiaques			Tachycardie ^f	
Affections vasculaires		Phlébite ; bouffées vasomotrices ^g	Hypotension ^h	Syndrome de la veine cave supérieure ^{i,*} ; thrombose veineuse profonde* ; thrombose* ; thrombophlébite*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux ^j			
Affections gastro-intestinales		Vomissement ; nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash ^k ; urticaire		
Affections du rein et des voies urinaires			Infarctus rénal ^l	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Gêne thoracique ^o ; réaction au site de perfusion ⁿ ; douleur au site de perfusion ^m		Réponse thérapeutique inadéquate*
Investigations				Récupération en facteur IX inadéquate p, *
<p>* EI identifié après la mise sur le marché</p> <p>^a y compris cellulite</p> <p>^b formation transitoire d'inhibiteurs de faible titre</p> <p>^c y compris hypersensibilité médicamenteuse, angioedème, bronchospasme, respiration asthmatiforme, dyspnée et laryngospasme</p> <p>^d y compris migraine, céphalée d'origine sinusienne</p> <p>^e y compris scotome scintillant et vision trouble</p> <p>^f y compris fréquence cardiaque augmentée, tachycardie sinusale</p> <p>^g y compris bouffées de chaleur, sensation de chaleur, chaleur cutanée</p> <p>^h y compris pression artérielle diminuée</p> <p>ⁱ syndrome de la veine cave supérieure (VCS) chez des nouveau-nés dans un état critique, pendant une perfusion continue de BeneFIX via un cathéter veineux central</p> <p>^j y compris toux productive</p> <p>^k y compris éruption maculeuse, éruption papuleuse, éruption maculopapuleuse</p> <p>^l développé chez un patient positif aux anticorps de l'hépatite C 12 jours après une dose de BeneFIX pour un épisode hémorragique.</p> <p>^m y compris douleur au site d'injection, gêne au site de perfusion</p> <p>ⁿ y compris prurit au site de perfusion, érythème au site de perfusion</p> <p>^o y compris douleur thoracique et oppression thoracique</p> <p>^p Terme tel que rapporté. Aucun PT de MedDRA 17.1 n'a été identifié.</p>				

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité/réactions allergiques

Si une réaction d'hypersensibilité suspectée semble liée à l'administration de BeneFIX, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Développement d'inhibiteurs

Un inhibiteur cliniquement significatif de faible titre a été détecté chez un patient parmi 65 patients traités par BeneFIX (dont 9 ne participant qu'à l'étude chirurgicale) qui avaient antérieurement reçu des dérivés plasmatiques. Le traitement par BeneFIX a pu être poursuivi chez ce patient sans réaction anamnésique ou anaphylactique (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les réactions allergiques peuvent survenir plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes.

Les données sont insuffisantes pour documenter l'incidence d'apparition d'inhibiteurs chez les PUPs (voir également la rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté avec des facteurs IX de coagulation recombinants.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : facteur IX de coagulation, Antihémorragiques ; code ATC : B02BD04.

Mécanisme d'action

BeneFIX contient du facteur IX de coagulation recombinant (nonacog alfa). Le facteur IX recombinant est formé d'une simple chaîne glycoprotéique, de poids moléculaire d'environ 55 000 daltons et appartient à la famille des sérine-protéases des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants. Le facteur IX recombinant est une protéine obtenue à partir d'un ADN recombinant, ayant des caractéristiques structurelles et fonctionnelles comparables à celles du facteur IX endogène. Le facteur IX est activé par le complexe facteur tissulaire/facteur VII dans la voie extrinsèque et par le facteur XIa dans la voie intrinsèque de la coagulation. Le facteur IX activé, associé au facteur VIII activé, active le facteur X. Ceci aboutit finalement à la conversion de la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation du caillot. L'activité facteur IX est absente ou réduite de façon très importante chez les patients atteints d'hémophilie B chez qui un traitement substitutif peut être nécessaire.

Effets pharmacodynamiques

L'hémophilie B est un trouble de la coagulation sanguine héréditaire lié au sexe dû à une diminution du taux de facteur IX et qui se traduit par des hémorragies abondantes au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément, soit à la suite de traumatismes accidentels ou chirurgicaux. Grâce au traitement substitutif, les taux plasmatiques de facteur IX sont augmentés, permettant ainsi de corriger de façon temporaire le déficit en facteur IX et les prédispositions hémorragiques.

Population pédiatrique

L'analyse de l'efficacité dans l'étude 3090A1-301-WW a été réalisée sur 22 sujets pédiatriques évaluables sous traitement prophylactique, dont 4 patients sous traitement à la demande chez lesquels une prophylaxie a été rapidement instaurée. Deux patients ont subi des interventions chirurgicales (circoncision et pose d'un cathéter à chambre implantable). L'analyse de sécurité incluant 25 patients évaluables a été conforme au profil de sécurité attendu. Le seul événement indésirable grave documenté sous BeneFIX provient du seul PUP inclus, chez lequel une hypersensibilité et le développement d'inhibiteurs ont été observés.

Dans deux études menées en ouvert, BeneFIX a été administré avec une sécurité d'emploi à 100 UI/kg une fois par semaine. Toutefois, la demi-vie du produit (voir rubrique 5.2) et les données pharmacocinétiques limitées de cette étude pour l'administration une fois par semaine ne permettent pas de recommander ce schéma posologique en général pour la prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'hémophilie B sévère.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans une étude pharmacocinétique croisée randomisée, BeneFIX reconstitué dans une solution de chlorure de sodium à 0,234 % s'est révélé équivalent sur le plan pharmacocinétique à la précédente formulation de BeneFIX commercialisée (reconstituée dans de l'eau stérile) chez 24 patients précédemment traités (≥ 12 ans) à une dose de 75 UI/kg. Par ailleurs, les paramètres pharmacocinétiques ont été contrôlés chez 23 de ces patients après une administration répétée de BeneFIX pendant six mois et se sont révélés similaires à ceux relevés lors de l'évaluation initiale. Un résumé des données pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 1.

Paramètre	Début de l'étude n = 24 Moyenne ± ET	6 mois n = 23 Moyenne ± ET
C _{max} (UI/dl)	54,5 ± 15,0	57,3 ± 13,2
ASC _∞ (UI·h/dl)	940 ± 237	923 ± 205
t _{1/2} (h)	22,4 ± 5,3	23,8 ± 6,5
CL (ml/h/kg)	8,47 ± 2,12	8,54 ± 2,04
Récupération (UI/dl par UI/kg)	0,73 ± 0,20	0,76 ± 0,18

Abréviations : ASC_∞ = aire sous la courbe concentration plasmatique-temps de zéro à l'infini ; C_{max} = pic de concentration ; t_{1/2} = demi-vie d'élimination plasmatique ; CL = clairance ; ET = Ecart-Type.

Un modèle de pharmacocinétique de population a été développé à partir des données recueillies chez 73 patients âgés de 7 mois à 60 ans. Les paramètres calculés à l'aide du modèle final à deux compartiments sont présentés dans le Tableau 2. Les nourrissons et les enfants ont présenté une clairance plus élevée, un volume de distribution plus important, une demi-vie plus courte et une récupération plus faible que les adolescents et les adultes. La phase terminale de pharmacocinétique n'a pas été étudiée, en raison d'une absence de données de pharmacocinétique au-delà de 24 heures chez les sujets pédiatriques < 6 ans.

Groupe d'âge (années)	Nourrissons < 2	Enfants 2 à < 6	Enfants 6 à < 12	Adolescents 12 à < 18	Adultes 18 à 60
Nombre de sujets	7	16	1	19	30
Clairance (ml/kg/h)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
Vd à l'état d'équilibre (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	225 ± 59
Demi-vie d'élimination (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Récupération (UI/dl par UI/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de carcinogénèse, sur les fonctions de reproduction et sur le développement foetal n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
Saccharose
Glycine
L-histidine

Polysorbate 80

Solvant

Solution de chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Seul le nécessaire de perfusion fourni doit être utilisé. Des échecs de traitement peuvent survenir suite à l'adsorption de facteur IX de coagulation humain au niveau des surfaces internes de certains nécessaires de perfusion.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et doit être utilisé immédiatement, sans dépasser les 3 heures après reconstitution. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures à des températures ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

BeneFIX 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI de poudre en flacon de 10 ml (verre de type 1) muni d'un bouchon (chlorobutyle) et d'un capuchon amovible (aluminium) et 5 ml de solvant limpide, incolore en seringue préremplie (verre de type 1) avec un bouchon-piston (bromobutyle), un capuchon d'embout (bromobutyle), et un dispositif de reconstitution avec un adaptateur pour flacon stérile, un nécessaire de perfusion stérile, deux tampons d'alcool, un pansement et une compresse de gaze.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

BeneFIX est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution de la poudre injectable lyophilisée avec le solvant fourni (0,234 % m/v de solution de chlorure de sodium) en seringue préremplie (voir aussi rubrique 3 de la notice pour les instructions de reconstitution).

BeneFIX, une fois reconstitué, contient du polysorbate-80 qui est connu pour augmenter le taux d'extraction de di-(2-éthylhexyl)phthalate (DEHP) à partir du chlorure de polyvinyle (PVC). Ceci doit être pris en considération lors de la préparation et de l'administration de BeneFIX. Il est important que les recommandations figurant en rubrique 4.2. soient suivies rigoureusement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Parce que l'utilisation de BeneFIX par perfusion continue n'a pas été évaluée, BeneFIX ne doit pas être mélangé avec des solutions pour perfusion ou donné dans un goutte-à-goutte.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 août 1997

Date du dernier renouvellement : 20 juillet 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.