

UPUTSTVO ZA LEK

BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 250 i.j./5 mL;

Pakovanje: bočica sa praškom i napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem, 1 x 5 mL

BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 500 i.j./5 mL;

Pakovanje: bočica sa praškom i napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem, 1 x 5 mL

BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1000 i.j./5 mL;

Pakovanje: bočica sa praškom i napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem, 1 x 5 mL

BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 2000 i.j./5 mL,

Pakovanje: bočica sa praškom i napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem, 1 x 5 mL

Proizvođač: **WYETH FARMA S.A.**

Adresa: **Autovia del Norte A-1, Km. 23. Desvio Algete, Km. 1, San Sebastian de los Reyes, Madrid, Španija**

Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD**

Adresa: **Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd**

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 250 i.j./5mL;
BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 500 i.j./5 mL;
BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1000 i.j./5 mL;
BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 2000 i.j./5 mL,

INN: nonakog alfa

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek BeneFIX i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek BeneFIX
3. Kako se upotrebljava lek BeneFIX
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek BeneFIX
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK BENEFIX I ČEMU JE NAMENJEN

Lek BeneFIX sadrži faktor koagulacije IX koji učestvuje u zgrušavanju krvi, a proizvodi se rekombinantnom DNK tehnologijom i primenjuje se putem injekcije. Aktivna supstanca u leku BeneFIX je nonakog alfa. Pacijenti sa urođenom hemofilijom B (Christmasova bolest) imaju manjak faktora koagulacije IX koji kontroliše krvarenje. BeneFIX deluje tako što zamenjuje faktor IX kod pacijenata sa hemofilijom B da bi se omogućilo zgrušavanje krvi.

BeneFIX se koristi za terapiju i prevenciju krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX).

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK BENEFIX

Lek BeneFIX ne smete koristiti:

- ako ste alergični na nonakog alfa ili na neku od pomoćnih supstanci ovog leka (koje su navedene u delu 6).
- ako ste alergični na proteine hrčka.

Kada uzimate lek BeneFIX, posebno vodite računa:

- Ukoliko se krvarenje ne zaustavi kao što je očekivano, odmah se obratite lekaru.
- Moguća je pojava alergijskih reakcija. Lek može da sadrži proteine hrčka u tragovima (videti odeljak „Lek BeneFIX ne smete koristiti“). Usled primene leka koji sadrži faktor IX, kao što je BeneFIX, javljali su se slučajevi potencijalno životno ugrožavajućih anafilaktičkih reakcija (to su teške alergijske reakcije). Rani znaci alergijskih reakcija uključuju otežano disanje, kratak dah, oticanje, koprivnjaču, svrab, stezanje u grudima, vizing (šištanje, teško disanje), nizak krvni pritisak, zamućen vid i anafilaksu (teška alergijska reakcija koja može izazvati teškoće pri gutanju i/ili disanju, crvenilo ili otok lica i/ili ruku).
- Ukoliko se jave alergijske ili anafilaktičke reakcije, **primenu leka BeneFIX treba odmah prekinuti i obratiti se lekaru odnosno zatražiti hitnu medicinsku pomoć**. U slučaju pojave teških alergijskih reakcija treba razmotriti primenu alternativne terapije.
- Antitela koja neutrališu aktivnost (inhibitori) mogu se javiti povremeno kod pacijenata prethodno lečenih lekovima koji sadrže faktor IX. U svakom slučaju, pacijente koji primaju lek BeneFIX, kao i ostale lekove koji sadrže faktor IX, treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja inhibitora faktora IX.
- Istraživanja ukazuju na uzajamnu povezanost pojave inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Prema tome, ukoliko dobijete alergijske reakcije kao što je opisano u tekstu iznad, trebalo bi da Vam se uradi ispitivanje o postojanju inhibitora. Potrebno je napomenuti da pacijenti sa inhibitorom faktora IX mogu biti pod većim rizikom od razvoja anafilakse ukoliko se ponovo leče faktorom IX.
- Stvaranje faktora IX u telu kontrolisano je genom za faktor IX. Pacijenti koji imaju specifične mutacije kao što su veće delecije gena za faktor IX imaju veće šanse da razviju inhibitor faktora IX i/ili da im se jave alergijske reakcije. Prema tome, ukoliko se zna da imate takvu vrstu mutacije, Vaš lekar može pažljivo pratiti

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

da li će doći do pojave znakova alergijske reakcije, naročito kada počnete da uzimate BeneFIX prvi put.

- Zbog rizika od alergijskih reakcija na faktor IX, Vašu početnu terapiju lekom BeneFIX treba sprovesti pod medicinskim nadzorom, da bi se omogućilo pružanje odgovarajuće medicinske nege u slučaju pojave alergijske reakcije.
- Čak i u odsustvu inhibitora faktora IX, u nekim slučajevima mogu biti potrebne više doze leka BeneFIX u odnosu na doze prethodno korišćenog leka koji sadrži faktor IX dobijen iz plazme. Stoga, treba pažljivo pratiti aktivnost faktora IX u plazmi (čime se meri sposobnost krvi da stvara krvne ugruške) kako bi se omogućilo odgovarajuće prilagođavanje doza. Ukoliko nakon primene preporučene doze krvarenje nije pod kontrolom, obratite se lekaru.
- Ukoliko patite od oboljenja jetre ili srca ili ste nedavno imali operaciju, može se javiti povećan rizik od nastanka komplikacija sa zgrušavanjem krvi (koagulacijom).
- Oboljenje bubrega (nefrotski sindrom) je prijavljen nakon primene visokih doza faktora IX dobijenog iz plazme kod pacijenata sa hemofilijom B kod kojih je otkriveno prisustvo inhibitora faktora IX i koji u anamnezi imaju alergijske reakcije.
- Prijavljeni su slučajevi slepljivanja (aglutinacije) crvenih krvnih ćelija u infuzionoj cevi/špricu, kod primene leka BeneFIX. Do sada nisu prijavljena neželjena dejstva izazvana ovom pojavom. Da bi se smanjila mogućnost nastanka aglutinacije, važno je ograničiti količinu krvi koja ulazi u infuzionu cev. Krv ne bi trebalo da uđe u špic. Ukoliko se u špicu/infuzionoj cevi primeti slepljivanje crvenih krvnih ćelija treba baciti sav materijal (infuzionu cev, špic i rastvor leka BeneFIX) i otvoriti novo pakovanje za nastavak primene.
- Nije prikupljeno dovoljno podataka iz kliničkih studija o terapiji lekom BeneFIX kod prethodno nelečenih pacijenata (pacijenti koji prethodno nisu nikad primili infuziju faktora IX). Kliničke studije sa lekom BeneFIX nisu ustanovile da li pacijenti preko 65 godina starosti reaguju drugačije od mlađih ispitanika. Kao i kod svakog pacijenta koji prima BeneFIX, ukoliko ste starija osoba lekar će odrediti odgovarajuću dozu leka za Vas.
- Preporučuje se da kod svake primene leka BeneFIX, zabeležite ime i broj serije leka.

Primena drugih lekova

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ako uzimate, nedavno ste uzimali ili imate nameru da uzmete bilo koji drugi lek.

Primena leka BeneFIX u periodu trudnoće i dojenja

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate da zatrudnite, lek BeneFIX možete uzimati samo u skladu sa posebnim uputstvima Vašeg lekara. Nije utvrđeno da li lek BeneFIX ima štetan uticaj na plod, kada se primenjuje kod trudnica. Lekar Vas može savetovati da prestanete sa primenom leka BeneFIX u periodu trudnoće i dojenja.

Pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, posavetujte se sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Uticaj leka BeneFIX na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

Smatra se da lek BeneFIX ne utiče ili veoma malo utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK BENEFIX

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ako niste sasvim sigurni, proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Lekar će odrediti dozu leka BeneFIX koju treba da primite. Doza i trajanje terapije zavise od individualnih potreba pacijenta za supstitucionom terapijom faktora IX i od toga koliko brzo Vaše telo koristi faktor IX što treba redovno proveravati. U slučaju prelaska sa faktora IX dobijenog iz plazme na BeneFIX, može biti potrebno prilagođavanje doze.

Lekar može da odluči da promeni dozu leka BeneFIX tokom terapije.

Rekonstitucija i primena

U nastavku je opisana procedura i date su smernice za rekonstituciju i primenu leka BeneFIX. Pacijenti treba da se pridržavaju posebnih procedura za intravensku primenu koje im je lekar objasnio.

BeneFIX se primenjuje putem intravenske infuzije nakon rekonstitucije praška za injekciju priloženim rastvaračem (rastvor natrijum-hlorida, odnosno soli) u napunjenom injekcionom špricu.

Uvek operite ruke pre ove procedure. Tokom rekonstitucije treba koristiti aseptičnu tehniku (čisto i sterilno).

Rekonstitucija:

BeneFIX se primenjuje putem intravenske infuzije nakon rekonstitucije u sterilnim rastvaračem za injekciju.

1. Ostavite BeneFIX bočicu sa liofiliziranim praškom (*freeze-dried*) i napunjeni špic da dostignu sobnu temperaturu.
2. Uklonite plastični "flip-off" zatvarač sa bočice da biste otkrili centralni deo gumenog poklopc.



3. Obrišite vrh bočice priloženom alkoholnom vatom, ili nekim drugim aseptičnim rastvorom i ostavite da se osuši. Nakon što ste očistili gumeni poklopac, ne dodirujte ga rukama i ne naslanjajte ga na druge

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)

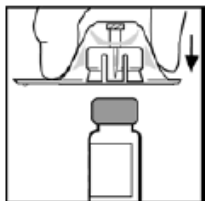
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

predmete ili površine.

4. Skinite poklopac sa providnog plastičnog pakovanja u kome se nalazi adapter za bočicu. Nemojte vaditi adapter iz pakovanja.
5. Stavite bočicu na radnu površinu. Vodeći računa da adapter ostane u pakovanju, pažljivo ga stavite na bočicu. Čvrsto pritisnite adapter na dole dok se ne postavi na pravo mesto na vrhu bočice i dok vrh adaptera ne probije gumeni zatvarač na bočici.



6. Uklonite pakovanje sa adaptera i bacite ga.

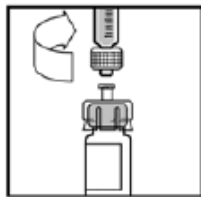


7. Sad uzmite klip i zakačite ga na špric sa rastvaračem tako što ćete ga čvrsto pritisnuti i okrenuti.
8. Polomite plastični poklopac na vrhu šprica po naznačenoj perforaciji. Ovo ćete postići savijanjem poklopca na jednu i drugu stranu. Ne dodirujte unutrašnjost poklopca niti vrh šprica. Možda će biti potrebno da se zatvarač vrati na mesto (ukoliko se rekonstituisani BeneFIX ne primenjuje odmah), pa ga stavite sa strane i okrenite na vrh.

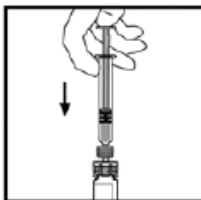


9. Postavite bočicu na ravnu površinu. Stavite špric na adapter za bočicu tako što ćete vrh šprica ubaciti u otvor na adapteru, istovremeno čvrsto pritisnuti i okretati u smeru kazaljke na satu dok se ne učvrsti.

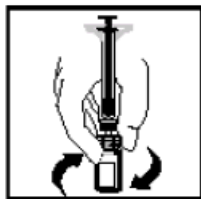
Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)



10. Lagano potisnite klip šprica dok ne ubrizgate celu količinu rastvarača u bočicu BeneFIX.



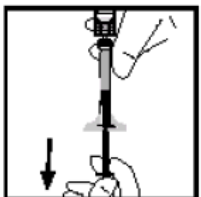
11. Dok je špric još uvek u adapteru, lagano pomerajte bočicu dok se prašak ne rastvori.



12. Dobijeni rastvor treba pre primene vizuelno ispitati i proveriti da li postoje sitne čestice. Rastvor treba da bude bistar i bezbojan.

Napomena: Ukoliko koristite više od jedne bočice leka BeneFIX po infuziji, svaku bočicu treba rekonstituisati po priloženom uputstvu. Špric sa rastvorom treba ukloniti a adapter ostaviti u bočici pa uz pomoć velikog injekcionog *luer lock* (medicinsko sredstvo koje povezuje špric sa bočicom) šprica izvucite rekonstituisani rastvor iz svih bočica.

13. Proverite da li je klip šprica potisnut do kraja i okrenite bočicu. Lagano povucite sav rastvor u špric.



14. Odvojite špric od adaptera laganim povlačenjem i okretanjem u smeru suprotnom od smera kazaljke na satu. Bočicu i adapter bacite.

Napomena: Ukoliko odmah ne iskoristite rastvor, pažljivo vratite poklopac na špric. Ne dodirujte vrh
Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

šprica niti unutrašnjost poklopca.

BeneFIX treba primeniti odmah ili u roku od najviše 3 sata nakon rekonstitucije. Rekonstituisani rastvor sa može čuvati na sobnoj temperaturi pre primene.

Primena (intravenska injekcija):

BeneFIX treba primeniti uz pomoć napunjenog injekcionog šprica datog u pakovanju ili plastičnog injekcionog *luer lock* šprica za jednokratnu upotrebu. Rastvor treba povući u špric uz pomoć adaptera za bočicu.

BeneFIX se primenjuje u vidu intravenske injekcije tokom nekoliko minuta. Brzina primene infuzije se može promeniti da bi više odgovarala pacijentu.

Budući da primena leka BeneFIX u vidu kontinuirane infuzije nije proučavana, BeneFIX ne treba mešati sa drugim infuzionim rastvorima niti ga davati „kap po kap“.

Sav neiskorišćeni rastvor, kao i korišćeni pribor i opremu kao što su prazne bočice, špricevi i igle, treba odložiti u odgovarajući kontejner za uništavanje u skladu sa važećim propisima, da bi se izbeglo da se druge osobe povrede zbog neadekvatnog rukovanja neiskorišćenim materijalom.

Ako ste uzeli više leka BeneFIX nego što je trebalo

Ako ste uzeli više leka BeneFIX nego što je trebalo, odmah se obratite lekaru.

Ako naglo prestanete da uzimate lek BeneFIX

Nemojte prekinuti sa primenom leka BeneFIX bez saveta Vašeg lekara.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i drugi lekovi, i ovaj lek može da ima neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih.

Preosetljivost/alergijske reakcije

Preosetljivost ili alergijske reakcije su retko prijavljene kod pacijenata lečenih lekovima koji sadrže faktor IX, kao što je BeneFIX. U nekim slučajevima, ove reakcije su napredovale do teške anafilakse. Alergijske reakcije mogu da se jave zajedno sa razvojem inhibitora faktora IX (videti takođe odeljak „Kada uzimate lek BeneFIX, posebno vodite računa“).

Tačan razlog razvoja alergijskih reakcija na BeneFIX nije poznat. Ove reakcije su potencijalno životno ugrožavajuće. Ukoliko se javi alergijska/anafilaktička reakcija, **odmah treba prekinuti primenu leka BeneFIX i obratiti se lekaru odnosno potražiti hitnu medicinsku pomoć**. U slučaju teških neželjenih reakcija, treba razmotriti alternativnu terapiju. Lečenje zavisi od prirode i ozbiljnosti neželjenih reakcija (videti poglavlje „Kada

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

uzimate lek BeneFIX, posebno vodite računa“).

Razvoj inhibitora

Pacijenti sa hemofilijom B mogu razviti antitela koja neutrališu aktivnost faktora IX (inhibitori). Znak da su se javili takvi inhibitori može biti veća količina leka BeneFIX od uobičajene koja je potrebna da bi se lečilo krvarenje i/ili produženo krvarenje nakon lečenja. U takvim slučajevima pacijentima se preporučuje da kontaktiraju specijalizovani centar za hemofiliju. Vaš lekar će možda želeti da prati razvoj inhibitora kod Vas (videti „Kada uzimate lek BeneFIX, posebno vodite računa“).

Oboljenje bubrega je prijavljen nakon primene visokih doza faktora IX dobijenog iz plazme da bi se izazvala imuna tolerancija kod pacijenata sa hemofilijom B sa inhibitorima faktora IX i anamnezom alergijskih reakcija (videti poglavlje „Kada uzimate lek BeneFIX, posebno vodite računa“).

Trombotički događaji

BeneFIX može povećati rizik nastanka tromboze (povišeno stvaranje krvnih ugrušaka) ukoliko imate faktore rizika za stvaranje krvnih ugrušaka, uključujući i stvaranje ugrušaka u venskom kateteru. Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija zgrušavanja krvi, uključujući zgrušavanje krvi opasno po život kod beba u kritičnom stanju dok su primali kontinuiranu infuziju leka BeneFIX kroz centralni venski kateter. Prijavljeni su i slučajevi perifernog tromboflebitisa (bol i crvenilo u predelu oko vena) i tromboze dubokih vena (stvaranje krvnih ugrušaka u udovima), koji su u većini slučajeva nastali kada se BeneFIX primenjivao kontinuiranom infuzijom, što nije odobren način primene leka.

Moguća neželjena dejstva koja su se javila nakon infuzione primene leka:

Povremena neželjena dejstva (mogu se javiti kod 1 do 100 infuzija):

- razvoj neutrališućih antitela (inhibitora);
- vrtoglavica, glavobolja, promenjen ukus, nesvestica;
- mučnina;
- reakcije na mestu primene injekcije (kao što su peckanje i probadanje na mestu primene infuzije), nelagodnost na mestu primene infuzije, celulitis (bol i crvenilo kože), flebitis (bol i crvenilo u predelu oko vena).

Retka neželjena dejstva (mogu se javiti kod 1 do 1000 infuzija):

- reakcije preosetljivosti/alergijske reakcije; takve reakcije mogu da uključuju osećaj peckanja u vilici i na lobanji, jezu, suvi kašalj/kijanje, crvenilo, letargiju, uznemirenost, osećaj mravinjanja, koprivnjaču, svrab i osip, nizak krvni pritisak, ubrzan puls, stezanje u grudima, zviždanje u plućima, otok grla, anafilaksu, osip, zamućenje vida;
- povraćanje;
- groznica;
- drhtavica, pospanost.

Izostanak odgovora na lečenje

Tokom postmarketinškog praćenja leka BeneFIX zabeležen je izostanak terapijskog odgovora (neuspešno zaustavljanje ili sprečavanje epizoda krvarenja).

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK BENEFIX

Rok upotrebe

2 godine.

Nemojte koristiti lek BeneFIX posle isteka roka upotrebe označenog na pakovanju. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan u mesecu.

Čuvanje

Čuvati van domašaja dece.

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzavati, da bi se sprečilo oštećenje napunjenog šprica.

Rekonstituisani rastvor upotrebiti odmah ili u roku od najviše 3 sata.

Nemojte upotrebljavati BeneFIX ukoliko rastvor nije providan i bezbojan.

Koristiti samo napunjen injekcioni špric koji se nalazi u pakovanju za rekonstituciju. Drugi špricevi se mogu upotrebiti samo za primenu.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte Vašeg farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek BeneFIX

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 250 i.j./5mL;

Aktivna supstanca je nonakog alfa (rekombinantni faktor koagulacije IX). Jedna bočica leka BeneFIX sadrži 250 i.j. nonakog alfa

Nakon rekonstitucije uz pomoć rastvarača (0,234% rastvora natrijum-hlorida, rastvor za injekciju), jedna bočica sadrži približno 50 i.j./mL (videti Tabelu 1)

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 500 i.j./5 mL;

Aktivna supstanca je nonakog alfa (rekombinantni faktor koagulacije IX). Jedna bočica leka BeneFIX sadrži 500 i.j. nonakog alfa

Nakon rekonstitucije uz pomoć rastvarača (0,234% rastvora natrijum-hlorida, rastvor za injekciju), jedna bočica sadrži približno 100 i.j./mL (videti Tabelu 1)

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1000 i.j./5 mL;

Aktivna supstanca je nonakog alfa (rekombinantni faktor koagulacije IX). Jedna bočica leka BeneFIX sadrži 1000 i.j. nonakog alfa

Nakon rekonstitucije uz pomoć rastvarača (0,234% rastvora natrijum-hlorida, rastvor za injekciju), jedna bočica sadrži približno 200 i.j./mL (videti Tabelu 1)

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 2000 i.j./5 mL;

Aktivna supstanca je nonakog alfa (rekombinantni faktor koagulacije IX). Jedna bočica leka BeneFIX sadrži 2000 i.j. nonakog alfa

Nakon rekonstitucije uz pomoć rastvarača (0,234% rastvora natrijum-hlorida, rastvor za injekciju), jedna bočica sadrži približno 400 i.j./mL (videti Tabelu 1)

Tabela 1. Jačina leka BeneFIX po mL pripremljenog rastvora

Količina leka BeneFIX po bočici	Količina leka BeneFIX po 1 mL pripremljenog rastvora za injekciju
250 i.j.	50 i.j.
500 i.j.	100 i.j.
1000 i.j.	200 i.j.
2000 i.j.	400 i.j.

Pomoćne supstance:

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 250 i.j./5mL;

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 500 i.j./5 mL;

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1000 i.j./5 mL;

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 2000 i.j./5 mL;

- Pomoćne supstance su: saharoza, glicin, L-histidin, polisorbata 80. Rastvarač (0,234% rastvor natrijum-hlorida, rastvor za injekciju) se nalazi u ovom setu i služi za rekonstituciju.

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

Kako izgleda lek BeneFIX i sadržaj pakovanja

Prašak: liofilizat bele boje, bez vidljivih onečišćenja, vlage i defekata primarnog pakovanja.

Rastvarač: bistar, bezbojan rastvor, praktično bez vidljivih čestica.

Rastvor za injekciju (nakon rekonstituisanja): bistar, bezbojan rastvor, praktično bez vidljivih čestica.

Sadržaj pakovanja:

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 250 i.j./5mL;

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 500 i.j./5 mL;

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1000 i.j./5 mL;

BeneFIX, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 2000 i.j./5 mL,

Unutrašnje pakovanje:

- Prašak se pakuje u staklene bočice (Ph. Eur. tip I) zapremine 10 mL zatvorene gumenim zatvaračem (hlorobutil guma), aluminijumskim zatvaračem i flip-off poklopcem.
- Rastvarač se pakuje u špriceve od stakla tip I (Ph.Eur.) zapremine 5 mL sa gumenim zatvaračem od bromobutil gume (po sastavljanju šprica guma se nalazi na vrhu klipa) i poklopcem za iglu od bromobutil gume.

Set za aplikaciju sadrži jednu bočicu sa praškom, rastvarač u napunjenom injekcionom špricu, sterilni adapter za bočicu koji služi za rastvaranje, sterilni infuzioni set, dva alkoholna tupfera, flaster i gazu.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi set za aplikaciju i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD,

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

Proizvođač:

WYETH FARMA S.A,

Autovia del Norte. A-1, Km. 23. Desvio Algete, Km. 1, San Sebastian de los Reyes, Madrid, Španija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Oktobar, 2015.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno, lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta.

Broj i datum dozvole:

BeneFIX[®], 250 i.j./5mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: **515-01-01724-15-001 od 22.01.2016.**

BeneFIX[®], 500i.j./5mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: **515-01-01725-15-001 od 22.01.2016.**

BeneFIX[®], 1000i.j./5mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: **515-01-01727-15-001 od 22.01.2016.**

BeneFIX[®], 2000i.j./5mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: **515-01-01730-15-001 od 22.01.2016.**

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

SLEDEĆE INFORMACIJE SU NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

KLINIČKI PODACI

Terapijske indikacije

Lečenje i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom B (kongenitalni nedostatak faktora IX).

Doziranje i način primene

Lečenje treba da bude pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju hemofilije.

Doziranje

Doza i trajanje supstitucione terapije zavisi od stepena nedostatka faktora IX, mesta i jačine krvarenja i kliničkog stanja pacijenta. Doziranje leka BeneFIX može se razlikovati od doziranja proizvoda koji sadrže faktor IX dobijen iz plazme.

Da bi se osiguralo postizanje željenog nivoa aktivnosti faktora IX, savetuje se precizno praćenje uz pomoć testa za određivanje aktivnosti faktora IX i izračunavanje doza s obzirom na aktivnost faktora IX, farmakokinetičke parametre kao što su poluvreme eliminacije i oporavak (*engl. recovery*), kao i kliničku sliku, kako bi se doza prilagodila na odgovarajući način.

Dozu i učestalost primene treba odrediti prema efikasnosti kod svakog pojedinačnog pacijenta. Lekove koji sadrže faktor IX je retko potrebno primenjivati češće od jednom dnevno.

Broj jedinica faktora IX koje je potrebno primeniti se izražava u internacionalnim jedinicama (i.j.), prema važećim standardima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za lekove koji sadrže faktor IX. Aktivnost faktora IX u plazmi se izražava ili u procentima (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na internacionalne standarde za faktor IX u plazmi).

Terapija prema potrebi

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti faktora IX jednaka je količini faktora IX u jednom mililitru normalne humane plazme. Procena o potrebnoj dozi leka BeneFIX se zasniva na pretpostavci da jedna jedinica aktivnosti faktora IX po kilogramu telesne mase povećava nivo faktora IX u cirkulaciji za oko 0,8 i.j./dL (od 0,4 do 1,4 i.j./dL) kod pacijenata ≥ 12 godina (za dodatne informacije pogledati odeljak Farmakokinetički podaci).

Potrebna doza se definiše na osnovu sledeće formule:

$$\text{Broj potrebnih i.j. faktora IX} = \text{telesna masa (u kg)} \times \text{željeni porast faktora IX (\%)} \text{ ili (i.j./dL)} \times \text{recipročna vrednost zabeleženog oporavka (engl. recovery)}$$

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

Primer: u slučaju da je *recovery* 0,8 i.j./dL, formula glasi:

$$\text{Broj potrebnih i.j. faktora IX} = \text{telesna masa (u kg)} \times \text{željeni porast faktora IX (\% ili (i.j./dL))} \times 1,3 \text{ i.j./kg}$$

U slučaju pojave sledećih hemoragičnih događaja, aktivnost faktora IX ne treba da bude niža od datih nivoa aktivnosti plazme (u % normalnih ili u i.j./dL) za dati period. Sledeću tabelu treba koristiti za doziranje u slučaju epizoda krvarenja i operacije:

Stepen krvarenja /vrsta hirurške intervencije	Potreban nivo faktora IX (%) ili (i.j./dL)	Učestalost doza (sati) / Trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rana hemartroza, krvarenje u mišićima ili ustima	20 - 40	Ponoviti na svaka 24 sata. Najmanje jedan dan, sve dok epizoda krvarenja, na koju ukazuje bol, ne prestane ili se ne postigne zaceljenje.
Ekstenzivnija hemartroza, krvarenje u mišićima ili hematoma	30 - 60	Ponoviti infuziju na svaka 24 sata tokom 3-4 dana ili duže do prestanka bola i akutne onesposobljenosti.
Životno ugrožavajuće hemoragije	60 - 100	Ponoviti infuziju na svakih 8 - 24 sata do postizanja stabilnog stanja.
Operacije		
Manje: Kao što je vađenje zuba	30 -60	Na svaka 24 sata, najmanje 1 dan, do zaceljenja.
Veće	80 – 100 (pre i post operativno)	Ponoviti infuziju na svakih 8 - 24 sata do adekvatnog zarastanja rana, a onda nastaviti sa terapijom narednih 7 dana da bi se aktivnost faktora IX održala na 30% do 60% (i.j./dL).

Tokom terapije se preporučuje odgovarajuće određivanje faktora IX na osnovu koga bi se određivala doza i učestalost infuzije. U slučaju velikih hirurških intervencija neophodno je precizno praćenje supstitucione terapije pomoću analize koagulacije (aktivnost faktora IX u plazmi). Individualni odgovor pacijenata na terapiju faktorom IX se može razlikovati u smislu postizanja različitih nivoa *in vivo recovery* i može pokazivati različite vrednosti poluvremena eliminacije.

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
 Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
 Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
 Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

Profilaksa

BeneFIX se može primenjivati u dugotrajnoj profilaksi krvarenja kod pacijenata sa teškom hemofilijom B. U jednoj kliničkoj studiji, u rutinskoj sekundarnoj profilaksi su primenjivane prosečne doze od 40 i.j./kg (od 13 do 78 i.j./kg) na 3 do 4 dana kod pacijenata koji su ranije bili lečeni.

Pedijatrijska populacija

Postoji ograničen broj podataka o terapiji po potrebi i kod hirurških intervencija kod pedijatrijskih pacijenata lečenih lekom BeneFIX uzrasta ispod 6 godina. Srednja vrednost doze (\pm standardna devijacija) profilakse bila je 63,7 (\pm 19,1) i.j./kg u intervalima od 3 do 7 dana. Kod mlađih pacijenata su možda potrebni kraći intervali ili veće doze. Potrošnja leka BeneFIX u rutinskoj profilaksi kod 22 ispitivana pacijenta bila je 4607 (\pm 1849) i.j./kg godišnje i 378 (\pm 152) i.j./kg mesečno.

Treba sprovoditi pažljivo praćenje aktivnosti faktora IX u plazmi kako je klinički naznačeno i pratiti farmakokinetičke parametre kao što su *recovery* i poluvreme eliminacije, kako bi se na pravi način prilagodila doza. Ukoliko su konstantno potrebne doze >100 i.j./kg tokom rutinske profilakse ili lečenja, preporučuje se prelazak na neki drugi lek sa faktorom IX..

Praćenje inhibitora

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja inhibitora faktora IX. Ukoliko se ne postigne očekivana aktivnost faktora IX u plazmi, ili ukoliko krvarenje nije kontrolisano odgovarajućom dozom, treba sprovesti biološko testiranje da bi se utvrdilo postojanje inhibitora faktora IX.

Kod pacijenata sa visokim nivoima inhibitora faktora IX terapija neće biti efikasna i stoga treba razmotriti prelazak na drugu terapiju. Praćenje ovih pacijenata treba da sprovodi lekar sa iskustvom u lečenju hemofilije. Videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Način primene

Lek BeneFIX se primenjuje intravenskom infuzijom nakon rekonstitucije liofiliziranog praška za rastvor za injekciju uz pomoć sterilnog 0,234% rastvora natrijum-hlorida (videti odeljak 6.6).

Lek BeneFIX se primenjuje putem spore infuzije. U većini slučajeva se koristi brzina infuzije od 4 mL po minutu. Brzinu infuzije treba prilagoditi tako da odgovara pacijentu.

Primena kontinuiranom infuzijom nije odobrena i ne preporučuje se (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Neželjena dejstva i 6.6).

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Poznata alergijska reakcija na proteine hrčka.

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Anafilaktičke reakcije i reakcije preosetljivosti

Moguća je pojava reakcija preosetljivosti tipa alergija. Proizvod sadrži proteine hrčka u tragovima. Usled primene proizvoda faktora IX, kao što je BeneFIX, javljali su se slučajevi potencijalno životno ugrožavajućih anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija. Pacijente treba obavestiti o ranim znacima reakcija preosetljivosti kao što je otežano disanje, kratak dah, oticanje, koprivnjača, svrab, stezanje u grudima, bronhospazam, laringospazam, vizing, hipotenzija, zamućen vid i anafilaksa.

Ukoliko se jave alergijske ili anafilaktoidne reakcije, primenu leka BeneFIX treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuće lečenje. U nekim slučajevima, ove reakcije su napredovale do teške anafilakse. U slučaju šoka, treba slediti važeće medicinske standarde za lečenje šoka. U slučaju pojave teških alergijskih reakcija treba razmotriti primenu alternativnih hemostatskih mera.

Antitela koja neutrališu aktivnost

Kod prethodno lečenih pacijenata povremeno dolazi do pojave antitela koja neutrališu aktivnost (inhibitora) usled primene proizvoda koji sadrže faktor IX. Budući da je kod jednog prethodno lečenog pacijenta tokom terapije lekom BeneFIX došlo do razvoja klinički značajnog inhibitora sa slabim odgovorom i budući da je iskustvo o razvoju antigena kod rekombinantnog faktora IX još uvek ograničeno, pacijente koji primaju lek BeneFIX treba pažljivo pratiti zbog potencijalnog razvoja inhibitora faktora IX koje treba titrirati u Bethesda jedinicama uz pomoć odgovarajućeg biološkog testiranja.

U literaturi su zabeleženi slučajevi koji ukazuju na uzajamnu povezanost pojave inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Stoga, kod pacijenata kod kojih je došlo do ispoljavanja alergijske reakcije treba pažljivo proceniti i ispitati postojanje inhibitora. Treba imati u vidu da pacijenti kod kojih postoji inhibitor faktora IX mogu imati povišen rizik od anafilakse kod kasnijeg izlaganja faktoru IX. Preliminarne informacije ukazuju na moguću povezanost između postojanja mutacija usled većih delecija gena za faktor IX i povećanog rizika od nastanka inhibitora i akutnih reakcija preosetljivosti. Pacijente za koje se zna da imaju mutacije usled većih delecija gena za faktor IX treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znaka i simptoma akutne reakcije preosetljivosti, posebno tokom ranih faza početne izloženosti leku.

Zbog rizika od alergijskih reakcija usled primene koncentrata faktora IX, početna primena faktora IX bi trebalo da se obavlja pod nadzorom i u skladu sa mišljenjem lekara uz odgovarajuće mere u slučaju pojave alergijskih reakcija.

Tromboza

Iako lek BeneFIX sadrži samo faktor IX, treba imati u vidu da postoji rizik od tromboze i diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK). Budući da se primena složenih koncentrata faktora IX uglavnom dovodi u vezu sa razvojem tromboembolijskih komplikacija, primena proizvoda koji sadrže faktor IX može biti štetna kod pacijenata sa znacima fibrinolize i onih sa diseminovanom vaskularnom koagulacijom. Zbog potencijalnog rizika od trombotičkih komplikacija, kod osoba sa oboljenjem jetre, pacijenata nakon operacije, kod novorođenčadi ili kod pacijenata sa rizikom od pojave trombotičkih pojava ili DIK treba započeti klinički nadzor da bi se uočila pojava ranih znakova trombotičke i konzumptivne koagulopatije obavljanjem odgovarajućih bioloških testova. U svakom pojedinačnom slučaju treba proceniti odnos koristi primene i rizika nastanka

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)

Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

potencijalnih komplikacija.

Bezbednost i efikasnost primene leka BeneFIX kontinuiranom infuzijom nije utvrđena (videti odeljke Doziranje i način primene i Neželjena dejstva). Postoje postmarketinški izveštaji o pojavi trombotičkih reakcija, uključujući životno ugrožavajući sindrom gornje šuplje vene kod novorođenčadi koja su primala kontinuiranu infuziju leka BeneFIX kroz centralni venski kateter (videti odeljak Neželjena dejstva).

Nefrotski sindrom

Nefrotski sindrom je prijavljen nakon pokušaja indukcije imune tolerancije kod pacijenata sa hemofilijom B kod kojih je otkriveno prisustvo inhibitora faktora IX i koji u anamnezi imaju alergijske reakcije. Bezbednost i efikasnost korišćenja leka BeneFIX za indukciju imune tolerancije nije utvrđena.

Aglutinacija crvenih krvnih ćelija u infuzionoj cevi/špricu

Prijavljeni su slučajevi aglutinacije crvenih krvnih ćelija u infuzionoj cevi/špricu, kod primene leka BeneFIX. Do sada nisu prijavljeni klinički poremećaji izazvani ovom pojavom. Da bi se smanjila mogućnost nastanka aglutinacije, važno je ograničiti količinu krvi koja ulazi u infuzionu cev. Krv ne bi trebalo da uđe u špic. Ukoliko se u špicu/infuzionoj cevi primeti aglutinacija crvenih krvnih ćelija treba baciti sav materijal (infuzionu cev, špic i BeneFIX rastvor) i otvoriti novo pakovanje za nastavak primene.

Posebne populacije

Još uvek nije dobijeno dovoljno podataka iz kliničkih studija koje su u toku o primeni leka BeneFIX kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni. U toku su i studije bezbednosti i efikasnosti primene ovog leka kod prethodno lečenih, minimalno lečenih i prethodno nelečenih pedijatrijskih pacijenata. Kliničke studije leka BeneFIX nisu uključile dovoljan broj pacijenata preko 65 godina da bi se izveli zaključci da li oni reaguju drugačije od mlađih pacijenata. Kao kod svih pacijenata koji primaju BeneFIX, i doza kod starijih pacijenata se određuje kod svakog pacijenata posebno.

Zapisivanje primene leka

U interesu pacijenta se preporučuje, kad god je to moguće, svaki put posle primene leka BeneFIX, da se zabeleži ime i broj serije leka.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije interakcija.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Nisu sprovedene studije reproduktivne toksičnosti kod životinja uz primenu faktora IX. Usled retke pojave hemofilije B kod žena, nema dovoljno iskustva o primeni faktora IX u periodu trudnoće i dojenja. Stoga, faktor IX treba koristiti u periodu trudnoće i dojenja samo ukoliko je jasno indikovano.

Uticaj leka BeneFIX na plodnost nije utvrđen.

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

Na osnovu farmakodinamičkog i farmakokinetičkog profila, kao i prijavljenih neželjenih reakcija, BeneFIX nema ili ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije uključuju glavobolju, vrtoglavicu, mučninu, reakciju na mestu primene injekcije, bol na mestu primene injekcije i reakciju preosetljivosti na koži. Najznačajnije neželjene reakcije su: anafilaksa, celulitis, flebitis i neutrališuća antitela. Učestalost ovih neželjenih reakcija je u kategoriji povremenih i retkih.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tokom nekontrolisanih kliničkih ispitivanja leka BeneFIX otvorenog tipa sprovedenih na prethodno lečenim pacijentima, prijavljeno je 113 neželjenih reakcija kod 25/65 (38,5%) pacijenata koji su primili ukupno 7573 infuzija. Neželjene reakcije, procenjene po infuziji, bile su okarakterisane kao česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) ili retke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$). Neželjene reakcije zasnovane na iskustvu iz kliničkih studija i postmarketinškom iskustvu su navedene ispod i klasifikovane po sistemima organa i učestalosti javljanja. U okviru svake grupe neželjene reakcije su navedene po opadajućoj učestalosti.

Imunološki poremećaji

Povremeni: neutrališuća antitela (inhibicija faktora IX)*
Retki: alergijske reakcije koje mogu da uključuju anafilaksu, bronhospazam/respiratorni problemi (dispneja), hipotenzija, angioedem, tahikardija, stezanje u grudima, urtikarija (koprivnjača), osip, osećaj peckanja, drhtavica, parestezija, osećaj mravinjanja, crvenilo, letargija, uznemirenost, suvi kašalj/kijanje, zamućenje vida, laringospazam, vizing.

Poremećaji nervnog sistema

Povremeni: vrtoglavica, glavobolja, disgeuzija
Retki: tremor, somnolencija

Gastrointestinalni poremećaji

Povremeni: mučnina
Retki: povraćanje

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeni: celulitis, flebitis, reakcije na mestu primene injekcije (kao što su peckanje i probadanje na mestu primene infuzije), nelagodnost na mestu primene injekcije
Retke: pireksija

*videti dodatne informacije ispod.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Broj rešenja: 515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja: 515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja: 515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja: 515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.) + 1x(5mL)

Preosetljivost/alergijske reakcije

Preosetljivost ili alergijske reakcije su retko prijavljene kod pacijenata lečenih proizvodima koji sadrže faktor IX, kao što je BeneFIX. U nekim slučajevima, ove reakcije su napredovale do ozbiljne anafilakse. Alergijske reakcije su se javile u malom vremenskom razmaku nakon razvoja inhibitora faktora IX (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Etiologija alergijskih reakcija na BeneFIX još uvek nije ispitana. Ove reakcije su potencijalno životno ugrožavajuće. Ukoliko se javi alergijska /anafilaktička reakcija, odmah treba prekinuti sa primenom leka BeneFIX. U slučaju ozbiljnih alergijskih reakcija, treba razmotriti alternativne hemostatske mere. Lečenje zavisi od prirode i ozbiljnosti neželjenih reakcija (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

BeneFIX sadrži proteine hrčka u tragovima usled čega se mogu javiti reakcije preosetljivosti.

Razvoj inhibitora

Kod pacijenata sa hemofilijom B može da dođe do razvoja neutrališućih antitela (inhibitora) faktora IX. Ukoliko se oni pojave, stanje se može manifestovati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima pacijentima se preporučuje da kontaktiraju specijalizovani centar za hemofiliju. Klinički značajan inhibitor sa slabim odgovorom je otkriven kod 1 od 65 pacijenata koji su primali BeneFIX (uključujući 9 pacijenata koji su učestvovali samo u studiji u kojoj su bili operisani pacijenti) a koji su prethodno primali proizvode dobijene iz plazme. Ovaj pacijent je mogao da nastavi sa primenom leka BeneFIX pri čemu nije došlo do porasta nivoa inhibitora niti anafilakse.

Nefrotski sindrom je prijavljen nakon primene visokih doza faktora IX dobijenog iz plazme koji može da izazove imunu toleranciju kod pacijenata sa hemofilijom B sa inhibitorima faktora IX i anamnezom alergijskih reakcija.

Renalni infarkt

U kliničkim studijama, dvanaest dana nakon primene leka BeneFIX zbog epizode krvarenja, jedan pacijent koji je imao antitela na virus hepatitisa C je doživeo bubrežni infarkt. Nije utvrđena povezanost infarkta sa prethodnom primenom leka BeneFIX. Pacijent je nastavio da prima BeneFIX.

Trombotički događaji

Postoje postmarketinški izveštaji o pojavi trombotičkih događaja, uključujući životno ugrožavajući sindrom gornje šuplje vene kod novorođenčadi koja su primala kontinuiranu infuziju leka BeneFIX kroz centralni venski kateter. Takođe, prijavljeni su i slučajevi perifernog tromboflebitisa i tromboze dubokih vena, koji su u većini slučajeva nastali kada se BeneFIX primenjivao kontinuiranom infuzijom, što nije odobren način primene (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Neadekvatan terapijski odgovor i neadekvatna rikaveri vrednost faktora IX

Neadekvatan terapijski odgovor i neadekvatna rikaveri vrednost faktora IX su prijavljeni tokom postmarketinškog praćenja leka BeneFIX (videti odeljak Doziranje i način primene).

Ukoliko se javi bilo koja neželjena reakcija koja se povezuje sa primenom leka BeneFIX, treba smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti primenu infuzije.

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

Pedijatrijska populacija

Alergijske reakcije se mogu javiti češće kod dece nego kod odraslih.

Nema dovoljno podataka da bi se dobile informacije o učestalosti pojave inhibitora kod prethodno nelečenih pacijenata (videti odeljak Farmakodinamski podaci).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

Prašak
Saharoza
Glicin
L-histidin
Polisorbat 80

Rastvarač
0,234% m/v natrijum-hlorid, rastvor za injekciju

Inkompatibilnost

Budući da studije kompatibilnosti nisu vršene, ovaj proizvod ne treba mešati sa drugim lekovima. Treba koristiti samo priloženi infuzioni set. Do neuspeha terapije može doći ukoliko dođe do adsorpcije humanog faktora koagulacije IX na unutrašnje površine neke infuzione opreme.

Rok upotrebe

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: dve (2) godine.

Rekonstituisani proizvod ne sadrži konzervansi i treba ga upotrebiti odmah ili najviše 3 sata nakon rekonstitucije. Dokazana je hemijska i fizička stabilnost tokom 3 sata na temperaturi do 25 °C.

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzavati.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

BeneFIX®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 250 i.j./5mL;
BeneFIX®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 500 i.j./5 mL;
BeneFIX®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1000 i.j./5 mL;
BeneFIX®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 2000 i.j./5 mL,

Unutrašnje pakovanje:

- Prašak se pakuje u staklene bočice (Ph. Eur. tip I) zapremine 10 mL zatvorene gumenim zatvaračem (hlorobutil guma), aluminijskim zatvaračem i flip-off poklopcem.
- Rastvarač se pakuje u špriceve od stakla tip I (Ph.Eur.) zapremine 5 mL sa gumenim zatvaračem od bromobutil gume (po sastavljanju šprica guma se nalazi na vrhu klipa) i poklopcem za iglu od bromobutil gume.

Set za aplikaciju sadrži jednu bočicu sa praškom, rastvarač u napunjenom injekcionom špricu, sterilni adapter za bočicu koji služi za rastvaranje, sterilni infuzioni set, dva alkoholna tupfera, flaster i gazu.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi set za aplikaciju i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

BeneFIX se primenjuje u vidu intravenske infuzije (i.v.) nakon rekonstitucije liofiliziranog praška za injekciju sa priloženim rastvaračem (0,234% m/v natrijum-hlorid, rastvor za injekciju) u napunjenom injekcionom špricu (za uputstvo o rekonstituciji pogledati takođe i deo 3 Uputstva za lek).

Rekonstituisani rastvor leka BeneFIX sadrži polisorbit 80, koji utiče na porast brzine ekstrakcije di-(2-etilheksil) ftalata (DEHP) iz polivinil hlorida (PVC). Ovo treba uzeti u obzir tokom pripreme i primene leka BeneFIX. Važno je pažljivo pratiti preporuke date u odeljku Doziranje i način primene

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Budući da primena leka BeneFIX u vidu kontinuirane infuzije nije proučavana, BeneFIX ne treba mešati sa infuzionim rastvorima niti ga primenjivati „kap po kap“.

Broj rešenja:515-01-01724-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(250 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01725-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(500 i.j.) + 1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01727-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(1000 i.j.)+1x(5mL)
Broj rešenja:515-01-01730-15-001 od 22.01.2016. za lek BeneFIX®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1x(2000 i.j.)+1x(5mL)
