

UPUTSTVO ZA LEK

Beriate[®], 250 i.j./2,5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju

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

Beriate[®], 1000 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju

humani faktor koagulacije VIII

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primenjujete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Beriate i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primenite lek Beriate
3. Kako se primenjuje lek Beriate
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Beriate
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Beriate i čemu je namenjen

Lek Beriate sadrži humani faktor koagulacije VIII koji se dobija iz humane plazme (to je tečni deo krvi). Koristi se za zaustavljanje i sprečavanje krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII). Takođe se može koristiti i u lečenju stečenog nedostatka faktora VIII.

Faktor VIII učestvuje u procesu zgrušavanja (koagulacije) krvi. Nedostatak faktora VIII znači da krv ne može da se zgruša dovoljno brzo i da postoji povećana sklonost ka krvarenju. Nadoknada faktora VIII lekom Beriate će privremeno poboljšati mehanizme zgrušavanja krvi.

2. Šta treba da znate pre nego što primenite lek Beriate

Sledeći odeljci sadrže informacije koje Vi i Vaš lekar morate da razmotrite pre nego što počnete sa primenom leka Beriate.

Lek Beriate ne smete primenjivati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na humani faktor koagulacije VIII ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što primenite lek Beriate.

- Reakcije preosetljivosti alergijskog tipa su moguće. Vaš lekar će Vas upoznati **sa ranim znacima reakcija preosetljivosti** koje uključuju: koprivnjaču, generalizovani osip na koži, stezanje u grudima, zviždanje u grudima, pad krvnog pritiska i anafilaksu (teška alergijska reakcija koja dovodi do otežanog disanja ili vrtoglavice). **Ako se ovakvi simptomi jave, treba odmah prekinuti primenu leka i hitno se obratiti svom lekaru.**
- Formiranje **inhibitora** (antitela) je poznata komplikacija koja se može javiti u toku lečenja lekovima koji sadrže faktor VIII. Ovi inhibitori, posebno pri visokim nivoima, zaustavljaju pravilan tok lečenja i s tim u vezi, kod Vas ili Vašeg deteta će se pažljivo pratiti nastanak ovih inhibitora. Ukoliko se krvarenje kod Vas ili Vašeg deteta ne može kontrolisati primenom leka Beriate, odmah obavestite lekara o tome.
- Ukoliko imate bolest srca ili kod vas postoji rizik od nastanka bolesti srca, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ukoliko će radi primene leka Beriate biti potrebno da Vam se postavi centralni venski kateter, Vaš lekar treba da uzme u obzir mogućnost rizika od nastanka komplikacija povezanih sa primenom centralnog venskog katetera, koje uključuju lokalne infekcije, prisustvo bakterija u krvi (bakterijemija) i stvaranje krvnog ugruška u krvnom sudu (tromboza) na mestu primene katetera.

Vaš lekar će pažljivo razmotriti koristi terapije lekom Beriate u odnosu na rizike od ovih komplikacija.

Zaštita od prenosa virusa

Kada se lekovi proizvode iz humane krvi ili plazme preduzimaju se određene mere kako bi se sprečio prenos infekcija na pacijenta. Te mere uključuju pažljiv odabir davaoca krvi i plazme, kako bi se isključili oni koji imaju rizik od prenošenja infekcija, ispitivanje svake donacije i pulova plazme na prisustvo virusa/infekcija. Proizvođači ovih lekova takođe u proizvodni proces uključuju postupke za inaktivaciju ili uklanjanje virusa ili drugih patogena. Uprkos ovome, kada se primenjuju lekovi poreklom iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infekcije ne može se u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse ili druge vrste infekcija.

Smatra se da su preduzete mere efektivne u uklanjanju virusa sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B i virus hepatitisa C, kao i virusa bez omotača kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

Vaš lekar Vam može preporučiti da se vakcinišete protiv hepatitisa A i B, ako redovno ili više puta primete faktor VIII proizveden iz humane plazme.

Strogo se preporučuje da pri svakoj primeni leka Beriate zabeleži ime leka i broj serije leka, kako bi se vodila evidencija o povezanosti između pacijenta i serije leka.

Deca i adolescenti

Navedena upozorenja i mere opreza odnose se i na odrasle i na decu.

Drugi lekovi i Beriate

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Nisu prijavljene interakcije između leka Beriate i drugih lekova.

- Lek Beriate se ne sme mešati sa drugim lekovima, rastvaračima i razblaživačima osim sa onima koje preporučuje proizvođač (videti odeljak 6).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što primenite ovaj lek.

- Tokom trudnoće i dojenja, lek Beriate se sme primeniti samo ukoliko je to jasno indikivano.
- Nema dostupnih podataka o uticaju leka na plodnost.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Beriate nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Lek Beriate sadrži natrijum

Lek Beriate sadrži do 2,75 mg (0,12 mmol) natrijuma po 1 mL. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Beriate

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Lečenje hemofilije A treba da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u lečenju ove vrste poremećaja.

Doziranje

Količina faktora VIII koja Vam je potrebna i dužina lečenja zavise od nekoliko faktora, kao što su Vaša telesna masa, težina Vaše bolesti, od mesta i intenziteta krvarenja ili potrebe za sprečavanjem krvarenja tokom operacije ili ispitivanja.

Ukoliko Vam je lek Beriate propisan za upotrebu u kućnim uslovima, Vaš lekar se mora uveriti da Vam je objašnjeno kako da ga injektujete i koju količinu da primenite.

Sledite uputstva koja ste dobili od Vašeg lekara ili centra za hemofiliju.

Primena kod dece i adolescenata

Doziranje se zasniva na telesnoj masi i određuje se na isti način kao i kod odraslih.

Način primene leka

Lek Beriate je namenjen za intravensku upotrebu.

Rekonstitucija i primena

Opšte instrukcije:

- Prašak se mora pomešati (rekonstituisati) sa rastvaračem (tečnost) i izvući iz bočice pod aseptičnim uslovima.
- Pripremljeni rastvor treba da bude bistar ili slabo opalescentan, može biti i svetlucač kad se okrene prema svetlu, ali ne sme da sadrži bilo kakve vidljive čestice. Nakon filtriranja/izvlačenja (videti u

nastavku) pripremljeni rastvor pre primene treba vizuelno proveriti na prisustvo čestica i promenu boje. Ne koristiti rastvore koji su замуćeni ili sadrže pahuljice ili čestice.

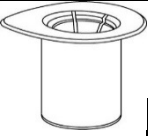


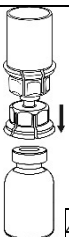
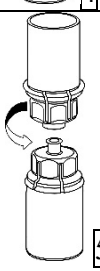

- Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima i u skladu sa instrukcijama Vašeg lekara.

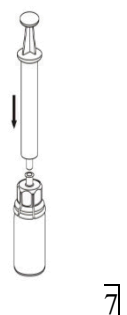
Rekonstitucija:

Bez otvaranja, bočice sa rastvaračem i praškom zagrejati na sobnu ili temperaturu tela. Ovo se može postići ostavljanjem bočica na sobnoj temperaturi oko sat vremena ili držanjem u rukama nekoliko minuta.

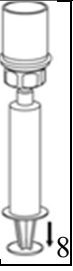

NEMOJTE izlagati bočice direktnom izvoru toplote. Bočice ne smeju biti zagrejane iznad telesne temperature (37 °C).

Pažljivo uklonite zaštitne čepove sa bočice sa praškom i bočice sa rastvaračem i alkoholom očistite gumene čepove obe bočice. Ostaviti ih da se osuše pre otvaranja pakovanja transfer seta „Mix2Vial” i sledite dolenađena uputstva.

	<p>1. Otvorite Mix2Vial pakovanje uklanjanjem zaštitne folije. Ne vadite Mix2Vial iz blister pakovanja!</p>
	<p>2. Stavite bočicu sa rastvaračem na ravnu, čistu površinu, i čvrsto držite bočicu. Uzmite Mix2Vial u blister pakovanju i gurnite oštar vrh na kraju plavog adaptera pravo nadole kroz čep bočice sa rastvaračem.</p>
	<p>3. Pažljivo uklonite blister pakovanje sa Mix2Vial seta držeći za obod, povlačeći vertikalno naviše. Uverite se da je uklonjeno samo blister pakovanje, a ne i Mix2Vial set.</p>
	<p>4. Postavite bočicu sa lekom na ravnu i čvrstu površinu. Okrenite bočicu sa rastvaračem na koju je dodat Mix2Vial set i gurnite oštar vrh na kraju providnog adaptera pravo nadole kroz čep bočice sa lekom. Rastvarač će se automatski izliti u bočicu sa lekom.</p>
	<p>5. Jednom rukom držite stranu Mix2Vial seta na kojoj je bočica sa lekom, a drugom rukom držite stranu bočice sa rastvaračem i pažljivo, odvrtnjem u smeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu, razdvojite set na dva dela. Odbacite bočicu sa rastvaračem na koju je dodat plavi Mix2Vial adapter.</p>
	<p>6. Laganim, kružnim pokretima bočice sa praškom izvršite potpuno rastvaranje praška u bočici na koju je dodat providni adapter. Ne mućkajte.</p>

	<p>7. Uvucite vazduh u prazan, sterilan špric. Držeći bočicu sa praškom uspravno, povežite špric sa Mix2Vial Luer Lock konektorom zavrtanjem u pravcu kazaljke na satu. Ubacite vazduh u bočicu sa praškom.</p>
---	---

Izvlačenje i primena:

	<p>8. Držeći pritisnut klip šprica, okrenite sistem za 180 stepeni i uvucite rastvor u špric pritiskanjem klipa polako unazad.</p>
	<p>9. Sada kada je rastvor prebačen u špric, čvrsto držite telo šprica (tako da klip šprica bude okrenut nadole) i razdvojite Mix2Vial providni adapter od šprica odvrtnjem u smeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu .</p>

Primenite pripremljeni rastvor sporo intravenski sledeći uputstva Vašeg lekara. Brzina injekcije/infuzije ne sme da pređe 2 mL po minutu. Vodite računa da krv ne uđe u napunjeni injekcioni špric.

U slučaju kada su neophodne veće količine faktora, lek se može dati putem infuzije. Tada rekonstituisani lek treba preneti u odgovarajući infuzioni sistem. Infuziju treba sprovesti prema uputstvu lekara.

Obratite pažnju na bilo koju iznenadnu reakciju. Primenu injekcije ili infuzije treba prekinuti ukoliko se pojavi bilo koja reakcija koja bi se mogla dovesti u vezu sa primenom leka Beriate (videti odeljak 2).

Ako ste primenili više leka Beriate nego što treba

Nisu poznati simptomi predoziranja humanim faktorom koagulacije VIII.

Ako ste zaboravili da primenite lek Beriate

Odmah primenite sledeću dozu i nastavite primenu leka u redovnim intervalima kako Vam je savetovao Vaš lekar. Ne primenjujte duplu dozu da biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Ukoliko se javi bilo koja od sledećih neželjenih reakcija, odmah obavestite Vašeg lekara ili idite u najbližu službu hitne pomoći ili Centar za hemofiliju najbliže bolnice:

- Simptomi angioedema kao što su:
 - otok lica, jezika ili grkljana
 - teškoće u gutanju
 - osip i teškoće pri disanju.

Ova neželjena dejstva su uočena veoma retko (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek), a u nekim slučajevima mogu napredovati do teških alergijskih reakcija (anafilakse) uključujući i šok.

Gubitak dejstva (neprekidno krvarenje). Kod dece koja nisu prethodno lečena faktorom VIII, inhibitorna antitela (videti odeljak 2) se mogu formirati veoma često (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek); dok se kod pacijenata koji su prethodno lečeni faktorom VIII (duže od 150 dana terapije) ova pojava javlja povremeno (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek). Ukoliko se to desi, lek koji koristite Vi ili Vaše dete možda više neće imati odgovarajuće dejstvo, a krvarenje kod Vas ili Vašeg deteta može da traje neprekidno. Ukoliko se to dogodi, odmah se obratite svom lekaru.

Ostala neželjena dejstva su:

- Alergijske reakcije (reakcije preosetljivosti) koje mogu uključiti:
 - Osećaj pečenja ili žarenja na mestu primene injekcije ili infuzije
 - jezu, nalete crvenila praćene osećajem vrućine, generalizovanu urtikariju, osip
 - glavobolju
 - pad krvnog pritiska, nemir, ubrzani rad srca, stezanje u grudima, zviždanje u grudima
 - bezvoljnost (letargiju)
 - mučninu, povraćanje
 - trnjenje

Ova neželjena dejstva su uočena veoma retko i u nekim slučajevima se mogu razviti do teških alergijskih reakcija (anafilakse) uključujući i šok.

- Veoma retko je prijavljena groznica.

Neželjena dejstva kod dece i adolescenata

Očekuje se da će učestalost, tip i težina neželjenih reakcija kod dece biti iste kao kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, medicinsku sestru ili farmaceuta. 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 Beriate

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Beriate posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

- Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).
- Ne zamrzavati.
- Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

- U okviru roka upotrebe, lek Beriate se može čuvati na temperaturi do 25 °C, imajući u vidu da ukupni period čuvanja na temperaturi do 25 °C ne bude duži od mesec dana. Pojedinačni periodi čuvanja na sobnoj temperaturi treba da budu dokumentovani, a ukupni period čuvanja leka na temperaturi do 25 °C ne sme da bude duži od jednog meseca.
- Ne izlagati bočice toploti direktno. Bočice se ne smeju zagrevati iznad temperature tela (37 °C).

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Ukoliko se rekonstituisani lek ne primeni odmah, čuvanje ne sme biti duže od 8 h na temperaturi do 25 °C.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Beriate

– Aktivna supstanca je: humani faktor koagulacije VIII.

Beriate, 250 i.j./2,5 mL:

Jedna bočica nominalno sadrži 250 i.j humanog faktora koagulacije VIII.

Nakon rekonstitucije sa 2,5 mL vode za injekcije, lek Beriate sadrži 100 i.j./mL humanog faktora koagulacije VIII.

Beriate, 500 i.j./5 mL:

Jedna bočica nominalno sadrži 500 i.j humanog faktora koagulacije VIII.

Nakon rekonstitucije sa 5 mL vode za injekcije, lek Beriate sadrži 100 i.j./mL humanog faktora koagulacije VIII.

Beriate, 1000 i.j./10 mL:

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 i.j humanog faktora koagulacije VIII.

Nakon rekonstitucije sa 10 mL vode za injekcije, lek Beriate sadrži 100 i.j./mL humanog faktora koagulacije VIII.

– Pomoćne supstance su: glicin; kalcijum-hlorid; natrijum-hidroksid (u malim količinama) za podešavanje pH; saharoza; natrijum-hlorid.

rastvarač: voda za injekcije.

Kako izgleda lek Beriate i sadržaj pakovanja

Lek Beriate je prašak bele boje uz koji je priložen bistar, bezbojan rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju. Dodatkom rastvarača dobija se bezbojan, bistar do slabo opalescentan rastvor, koji se može presijavati na svetlosti, ali ne sme da sadrži bilo kakve vidljive čestice.

Unutrašnje pakovanje:

Bočica je od bezbojnog stakla (250 i.j. i 500 i.j.: staklo tipa I; 1000 i.j.: staklo tipa II), zatvorena pod vakuumom sa bromobutilnim gumenim čepom, aluminijumskim prstenom i plastičnim *flip-off* poklopcem (polipropilen).

Spoljašnje pakovanje:

Pakovanje leka Beriate, 250 i.j. sadrži :

1 bočicu sa praškom

1 bočicu sa 2,5 mL vode za injekcije

1 filter transfer set 20/20

Pakovanje leka Beriate, 500 i.j. sadrži:

1 bočicu sa praškom

1 bočicu sa 5mL vode za injekcije
1 filter transfer set 20/20

Pakovanje leka Beriate, 1000 i.j. sadži :

1 bočicu sa praškom
1 bočicu sa 10mL vode za injekcije
1 filter transfer set 20/20

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD

Batajnički drum 5 A

Beograd

Proizvođač:

CSL BEHRING GMBH

Emil-von-Behring-Straße 76

Marburg

Nemačka

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Avgust, 2018.

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:

Beriate, 250 i.j./2,5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju:

515-01-03642-17-001 od 30.08.2018.

Beriate, 500 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju:

515-01-03643-17-001 od 30.08.2018.

Beriate, 1000 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju:

515-01-03644-17-001 od 30.08.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Terapija i prevencija krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (kongenitalna deficijencija faktora VIII).

Ovaj lek se može koristiti i u terapiji stečene deficijencije faktora VIII.

Doziranje i način primene

Terapiju treba započeti pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju hemofilije.

Pacijenti koji nisu ranije lečeni

Bezbednost i efikasnost leka Beriate kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni još uvek nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Praćenje terapije

Tokom trajanja terapije, savetuje se adekvatno određivanje nivoa faktora VIII kako bi se pravilno odredila doza koju treba primeniti i učestalost ponavljanja infuzija. Kod svakog pacijenta može se razlikovati terapijski odgovor na faktor VIII, kao i dostignute vrednosti poluvremena eliminacije i *recovery* vrednosti. Može biti potrebno prilagođavanje doze izračunate na osnovu telesne mase kod pacijenata sa premalom ili prekomernom telesnom masom. Naročito u slučaju velikih hirurških intervencija, nezamenljivo je precizno praćenje supstitucione terapije putem analize koagulacije (aktivnost faktora VIII u plazmi). Pacijente treba pratiti da li je došlo do stvaranja inhibitora faktora VIII. Videti takođe odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

Doziranje

Doza i dužina supstitucione terapije zavise od stepena deficijencije faktora VIII, od lokalizacije i obima krvarenja i kliničkog stanja pacijenta.

Broj primenjenih jedinica faktora VIII se izražava u internacionalnim jedinicama (i.j.) prema trenutnom standardu Svetske zdravstvene organizacije za proizvode koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi se izražava ili u procentima (u odnosu na normalne vrednosti u humanoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (prema Internacionalnom Standardu za faktor VIII u plazmi).

Aktivnost 1 i.j. faktora VIII je ekvivalentna količini faktora VIII u 1 mL normalne humane plazme.

Terapija po potrebi

Izračunavanje potrebne doze faktora VIII se bazira na empirijski utvrđenoj činjenici da 1 i.j. faktora VIII po kg telesne mase povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za oko 2% (2 i.j./dL) od normalne aktivnosti. Potrebna doza se određuje pomoću sledeće formule:

Potreban broj jedinica = telesna masa (kg) x željeno povećanje aktivnosti faktora VIII [% ili i.j./dL] x 0,5

Doza koju treba primeniti i učestalost primene uvek treba da budu usmereni ka postizanju kliničke efikasnosti za svaki pojedinačni slučaj.

U slučaju sledećih hemoragijskih događaja, aktivnost faktora VIII ne sme da padne ispod datog nivoa aktivnosti u plazmi (izraženog u % od normalne aktivnosti ili i.j./dL) tokom odgovarajućeg perioda primene leka.

Sledeća tabela služi kao vodič za doziranje tokom epizoda krvarenja i operacija:

Stepen krvarenja/ Vrsta operativnog zahvata	Potreban nivo aktivnosti faktora VIII (% ili i.j./dL)	Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)
Krvarenja		
Rane hemartroze, krvarenje u mišićima ili krvarenje u usnoj duplji	20 - 40	Ponoviti na svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan sve do povlačenja epizode krvarenja praćene bolom ili do izlečenja.
Obimnija hemartroza, krvarenja u mišićima ili hematom	30 - 60	Ponoviti infuziju na svakih 12 do 24 sata tokom 3 do 4 dana ili duže, do povlačenja bola i akutnog stanja.

Krvarenja opasna po život	60 - 100	Ponoviti infuziju na svakih 8 do 24 sata do stabilizovanja stanja.
Operacija		
Manje operacije, uključujući vađenje zuba	30 - 60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, do izlječenja.
Velike operacije	80 - 100 (pre- i post-operativno)	Ponoviti infuziju svakih 8 - 24 sata do adekvatnog zarastanja rane, zatim nastaviti lečenje najmanje još 7 dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII na 30% - 60% (i.j./dL).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja kod pacijenata sa teškim oblikom hemofilije A, uobičajene doze iznose 20 do 40 i.j. faktora VIII po kg telesne mase primenjeno u intervalima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, posebno kod mlađih pacijenata, može biti neophodna primena u kraćim vremenskim intervalima ili primena većih doza.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod dece se određuje u odnosu na telesnu masu, na isti način kao i kod odraslih. Učestalost primene se uvek određuje prema kliničkoj efikasnosti za svakog pacijenta posebno. Postoji određeno iskustvo u terapiji dece mlađe od 6 godina (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Način primene

Za intravensku upotrebu.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Preparat treba zagrejati do sobne temperature ili temperature tela pre primene. Primeniti putem injekcije ili infuzije sporo, intravenski, brzinom koja odgovara pacijentu. Brzina injekcije ili infuzije ne treba da bude veća od 2 mL po minutu.

Posmatrati pacijenta tokom primene. Ukoliko dođe do bilo kakve reakcije u vezi sa primenom leka Beriate, smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti infuziju ukoliko to zahteva kliničko stanje pacijenta (videti takođe odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Moguće su reakcije preosetljivosti alergijskog tipa. Ukoliko se pojave simptomi preosetljivosti, pacijente treba savetovati da odmah prekinu primenu leka i da se obrati svom lekaru. Pacijenta treba upoznati sa ranim znacima reakcija preosetljivosti uključujući i urtikariju, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje u grudima (engl. *wheezing*), hipotenziju i anafilaksu.

U slučaju šoka, treba sprovesti važeće standardne preporuke za terapiju šoka.

Inhibitori

Formiranje neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII je poznata komplikacija u terapiji hemofilije A. Ovi inhibitori su obično IgG imunoglobulini usmereni protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII i izražavaju se u Bethesda jedinicama (BU) po mL plazme korišćenjem modifikovanog testa. Rizik od razvoja inhibitora je u korelaciji sa težinom bolesti kao i sa izloženošću faktoru VIII, a najveći je u prvih 20 dana izloženosti. Retko se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Slučajevi ponovne pojave inhibitora (u niskom titru) su primećeni nakon zamene jednog leka koji sadrži faktor VIII drugim, kod prethodno lečenih pacijenata sa duže od 100 dana izloženosti, a koji u svojoj istoriji bolesti imaju podatak o stvaranju inhibitora. Zbog toga se preporučuje pažljivo praćenje pojave inhibitora kod svih pacijenata kod kojih je izvršena promena leka.

Klinički značaj razvoja inhibitora će zavisiti od titra inhibitora, pri čemu inhibitori sa niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju konstantno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore sa visokim titrom.

Generalno, kod svih pacijenata lečenih lekovima koji sadrže faktor koagulacije VIII potrebno je pažljivo pratiti pojavu inhibitora i to klinički, i odgovarajućim laboratorijskim testovima. Ako se ne postignu očekivani nivoi faktora VIII u plazmi, ili ako odgovarajućom dozom nije moguće kontrolisati krvarenje, mora se sprovesti testiranje da bi se otkrili inhibitori faktora VIII. Kod pacijenata koji imaju visok nivo inhibitora, terapija faktorom VIII može biti bezuspešna pa treba razmotriti druge terapijske opcije. Lečenje ovih pacijenata treba prepustiti lekarima koji imaju iskustvo u lečenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kardiovaskularni događaji

Kod pacijenata sa utvrđenim kardiovaskularnim faktorima rizika, supstituciona terapija sa faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane sa kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter (engl. *central venous access device*, CVAD), treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih sa centralnim venskim kateterom, koje uključuju lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mestu primene katetera.

Virusološka bezbednost

Standardne mere za prevenciju infekcija usled primene lekova koji su dobijeni iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, skrining pojedinačnih donacija i pulova (engl. *pool*) plazme na specifične markere infekcije i uvođenje efektivnih proizvodnih postupaka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos ovome, kada se primenjuju lekovi poreklom iz humane krvi ili plazme, verovatnoća transmisije infektivnih agenasa ne može se u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene.

Mere koje se sprovode su efektivne u uklanjanju virusa sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV), kao i virusa bez omotača kao što su virus hepatitisa A (HAV) i parvovirus B19.

Kod pacijenata koji redovno/ponovljeno primaju humani faktor koagulacije VIII proizveden iz plazme, treba razmotriti odgovarajuću vakcinaciju (hepatitis A i B).

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primeni leka Beriate, zabeleži ime pacijenta i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i serije leka.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mere opreza odnose se i na odrasle i na decu.

Sadržaj natrijuma

Lek Beriate sadrži do 2,75 mg (0,12 mmol) natrijuma po 1 mL. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu prijavljene interakcije između lekova koji sadrže faktor VIII i drugih lekova.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Reproduktivne studije na životinjama nisu sprovedene sa faktorom VIII.

Trudnoća i dojenje

Budući da se hemofilija A retko javlja kod žena, iskustva o primeni faktora VIII tokom trudnoće i dojenja nisu dostupna.

Stoga, faktor VIII treba koristiti tokom trudnoće i dojenja samo ukoliko je strogo indikovano.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju leka na plodnost.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Beriate nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu da uključe angioedem, osećaj pečenja i žarenje na mestu primene infuzije, jezu, nalete crvenila praćene osećajem vrućine, generalizovanu urtikariju, glavobolju, osip, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u grudima, trnjenje, povraćanje, zviždanje u grudima) su veoma retko primećene i mogu u nekim slučajevima napredovati do teške anafilakse (uključujući šok).

Do razvoja neutrališućih antitela (inhibitora) može doći kod pacijenata sa hemofilijom A koji su lečeni faktorom VIII, uključujući lek Beriate. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestovati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima, preporučuje se da se kontaktira specijalizovani centar za hemofiliju.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su navedene u ovom odeljku zasnovane na postmarketinškom iskustvu, kao i naučnoj literaturi.

Tabela u nastavku je u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa.

Učestalost je definisana na osnovu sledeće konvencije:

veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA SOC	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Inhibicija FVIII	Povremeno (PTPs) * Veoma često (PUPs) *
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Groznica	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost (alergijske reakcije)	Veoma retko

*Učestalost se zasniva na studijama sprovedenim na svim lekovima koji sadrže FVIII koje obuhvataju pacijente sa teškom hemofilijom A. PTPs = pacijenti koji su ranije lečeni (engl. *previously-treated patients*), PUPs = pacijenti koji nisu ranije lečeni (engl. *previously-untreated patients*)

Za podatke o virusološkoj bezbednosti pogledati odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da su učestalost, tip i težina neželjenih reakcija iste kao kod odraslih.

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

Preoziranje

Nisu poznati simptomi preoziranja humanim faktorom koagulacije VIII.

Lista pomoćnih supstanci

Prašak:
glicin
kalcijum-hloridnatrijum-hidroksid (u malim količinama) za podešavanje pH
saharoza
natrijum-hlorid

Priloženi rastvarač:
voda za injekcije

Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, rastvaračima i razblaživačima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog leka je dokazana u toku 8 sati na 25 °C. Sa mikrobiološkog aspekta, lek treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne primeni odmah, čuvati ga do 8 sati na temperaturi do 25 °C.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

U okviru roka upotrebe, lek Beriate se može čuvati na temperaturi do 25 °C, imajući u vidu da ukupni period čuvanja na temperaturi do 25 °C ne bude duži od mesec dana. Pojedinačni periodi čuvanja na sobnoj temperaturi treba da budu dokumentovani, a ukupni period čuvanja leka na temperaturi do 25 °C ne sme da bude duži od jednog meseca.

NEMOJTE IZLAGATI bočice toploti direktno. Bočice se ne smeju zagrevati iznad temperature tela (37 °C).

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Bočica je od bezbojnog stakla (250 i.j. i 500 i.j.: staklo tipa I; 1000 i.j.: staklo tipa II), zatvorena pod vakuumom sa bromobutilnim gumenim čepom, aluminijumskim prstenom i plastičnim *flip-off* poklopcem (polipropilen).

Spoljašnje pakovanje:

Pakovanje leka Beriate, 250 i.j. sadrži :

- 1 bočicu sa praškom
- 1 bočicu sa 2,5 mL vode za injekcije
- 1 filter transfer set 20/20

Pakovanje leka Beriate, 500 i.j. sadrži:

- 1 bočicu sa praškom
- 1 bočicu sa 5mL vode za injekcije
- 1 filter transfer set 20/20

Pakovanje leka Beriate, 1000 i.j. sadrži :

- 1 bočicu sa praškom
- 1 bočicu sa 10mL vode za injekcije
- 1 filter transfer set 20/20

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)


Način primene

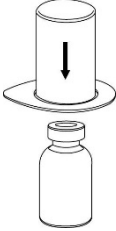

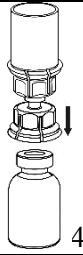


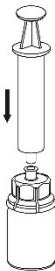
Opšte instrukcije

- Rastvor treba da bude bistar ili slabo opalescentan. Nakon filtriranja/izvlačenja (videti u nastavku) potrebno je da se rekonstituisani proizvod proverí vizuelno na prisustvo čestica i promenu boje pre primene. Ne koristiti rastvorenje koji su zamućeni ili sadrže ostatke (talog, čestice).
- Rekonstitucija i izvlačenje se moraju izvoditi pod aseptičnim uslovima.

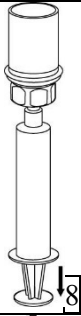

Rekonstitucija:

Rastvarač izneti na sobnu temperaturu. Uveriti se da su zaštitni čepovi sa bočice sa praškom i bočice sa rastvaračem uklonjeni, očišćeni rastvorom antiseptika i osušeni pre otvaranja pakovanja transfer seta „Mix2Vial”.

 <p>1</p>	<p>1. Otvoriti Mix2Vial pakovanje uklonjanjem zaštitne folije. <u>Ne vaditi</u> Mix2Vial iz blister pakovanja!</p>
--	---

 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Staviti bočicu sa rastvaračem na ravnu, čistu površinu, i čvrsto držati bočicu. Uzeti Mix2Vial u blister pakovanju i gurnuti oštar vrh na kraju plavog adaptera pravo nadole kroz čep bočice sa rastvaračem.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Pažljivo ukloniti blister pakovanje sa Mix2Vial seta držeći za obod, povlačeći vertikalno naviše. Uverite se da je uklonjeno samo blister pakovanje, a ne i Mix2Vial set.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Postaviti bočicu sa lekom na ravnu i čvrstu površinu. Okrenuti bočicu sa rastvaračem na koju je dodat Mix2Vial set i gurnuti oštar vrh na kraju providnog adaptera pravo nadole kroz čep bočice sa lekom. Rastvarač će se automatski izliti u bočicu sa lekom.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Jednom rukom držati stranu Mix2Vial seta na kojoj je bočica sa lekom, a drugom rukom držati stranu bočice sa rastvaračem i pažljivo, odvrtanjem u smeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu, razdvojiti set na dva dela. Odbaciti bočicu sa rastvaračem na koju je dodat plavi Mix2Vial adapter.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Laganim, kružnim pokretima bočice sa praškom izvršiti potpuno rastvaranje praška u bočici na koju je dodat providni adapter. Ne mućkati.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Uvući vazduh u prazan, sterilan špric. Držeći bočicu sa praškom uspravno, povezati špric sa Mix2Vial Luer Lock konektorom zavrtnjem u pravcu kazaljke na satu. Ubaciti vazduh u bočicu sa praškom.</p>

Izvlačenje i primena:

	8. Držeći pritisnut klip šprica, okrenuti sistem za 180 stepeni i uvući rastvor u špic pritiskanjem klipa polako unazad.
	9. Sada kada je rastvor prebačen u špic, čvrsto držati telo šprica (tako da klip šprica bude okrenut nadole) i razdvojiti Mix2Vial providni adapter od šprica odvrtnjem u smeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu.

Za injekciju leka Beriate preporučljiva je primena plastičnih raspoloživih špriceva jer rastvori ovog tipa imaju tendenciju prijanjanja za brušene staklene površine svih staklenih špriceva.

Rastvor primeniti sporo intravenski (videti odeljak Doziranje i način primene), vodeći računa da krv ne ulazi u špic ispunjen lekom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.