



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

UPUTSTVO ZA LEK

Haemonine 500, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 100 i.j./mL
Pakovanje: bočica sa praškom i bočica sa rastvaračem, 1 x 5mL

Proizvođač: **BIOTEST PHARMA GMBH**

Adresa: Landsteinerstrasse 5, Dreieich, Nemačka

Podnosilac zahteva: **BEOHEM - 3 D.O.O.**

Adresa: Trstenjakova 9, Beograd - Rakovica

Haemonine 500, 100 i.j./mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
INN koagulacioni faktor IX, humani

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 svom 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 svog lekara ili farmaceuta

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Haemonine 500 i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Haemonine 500
3. Kako se upotrebljava lek Haemonine 500
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Haemonine 500
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK HAEMONINE 500 I ČEMU JE NAMENJEN

Lek Haemonine 500 sadrži aktivnu supstancu humani koagulacioni faktor IX.

On nadoknađuje faktor IX koji nedostaje ili ne deluje pravilno kod hemofilije B. Hemofilija B je nasledni poremećaj zgrušavanja krvi, povezan sa polom, nastao usled smanjenog nivoa faktora IX. To dovodi do obilnog krvarenja u zglobovima, mišićima ili unutrašnjim organima, bilo spontano ili kao posledica slučajne povrede ili hirurške traume.

Primena leka Haemonine 500 privremeno koriguje nedostatak faktora IX i smanjuje sklonost ka krvarenju.

Lek Haemonine 500 se koristi za lečenje i sprečavanje krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX).

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK HAEMONINE 500

Lek Haemonine 500 ne smete koristiti:

- ako ste **alergični (preosetljivi)** na humani koagulacioni faktor IX ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka Haemonine 500 (navedenih u odeljku 6), kao i na heparin.

U slučaju da ste **alergični (preosetljivi) na Haemonine 500**, to će se obično videti već nakon prve primene.

Rani znaci reakcija preosetljivosti su crvenilo kože, koprivnjača, svrab po celom telu, oticanje usana i jezika, teškoće pri disanju, stezanje u grudima, zviždanje u plućima, pad krvnog pritiska, gubitak svesti. Ove reakcije mogu da napreduju do teških alergijskih reakcija. Ukoliko se pojavi jedan ili više gorenavedenih simptoma, odmah kontaktirajte Vašeg lekara.

Kada uzimate lek Haemonine 500, posebno vodite računa:

Pre nego što primite lek Haemonine 500 treba da kažete svom lekaru, ako znate da imate rizik za trombozu ili ste imali tromboembolične komplikacije u prošlosti, ako imate oboljenja jetre, ukoliko ste imali operaciju ili kod novorođenčadi. Ova stanja povećavaju Vaš rizik od stvaranja unutrašnjih ugrušaka, čak i kada niste povređeni. Ako niste sigurni u vezi sa navedenim, porazgovarajte sa Vašim lekarom.

- Kada se lekovi proizvode iz humane krvi ili plazme, preduzimaju se odgovarajuće mere radi sprečavanja prenosa infekcija na pacijente. Ovo uključuje:

- pažljiv odabir donora krvi i plazme kako bi se isključili mogući prenosioci infekcija,
- testiranje svake pojedinačne donacije i pulova plazme na znake virusa/infekcija,
- uključivanje određenih koraka u preradi krvi ili plazme koji mogu da inaktiviraju ili uklonjaju viruse.

I pored svih mera, kada se primene lekovi proizvedeni iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenošenja infekcija se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi i na nepoznate ili izmenjene viruse i druge vrste infekcija.

Mere koje se preduzimaju, mogu se smatrati efikasnim za viruse sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus i hepatitis C virus, kao i za hepatitis A virus bez omotača. Ove mere mogu biti ograničene efikasnosti kod virusa bez omotača kao što je Parvovirus B19. Infekcija Parvovirusom B19 može da bude opasna za trudnice (fetalne infekcije) i za osobe čiji je imuni sistem oslabljen ili koje imaju neki od oblika anemije (npr. bolest srpastih ćelija ili hemolitična anemija).

Ako redovno/ponovljeno primete koagulacioni faktor IX proizveden iz humane plazme, Vaš lekar Vam može preporučiti da razmotrite vakcinaciju protiv virusa hepatitisa A i B.

- Strogo se preporučuje da se pri svakoj primeni leka Haemonine 500 beleži ime pacijenta i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i primenjene serije leka.

- Kod ponovljenog lečenja proizvodima humanog koagulacionog faktora IX, lekar će Vas pratiti zbog

mogućeg razvoja neutrališućih antitela (inhibitora), koja se moraju izračunati uz pomoć odgovarajućeg biološkog ispitivanja.

Primena drugih lekova

Kažite svom lekaru i farmaceutu ako uzimate ili ste do nedavno uzimali bilo koji drugi lek, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Nisu poznate interakcije leka Haemonine 500 sa drugim lekovima.

Deca

Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primena leka Haemonine 500 kod dece mlađe od 6 godina.

Primena leka Haemonine 500 u periodu trudnoće i dojenja

Hemofilija B je retka kod žena, pa zbog toga nema iskustva u primeni leka Haemonine 500 u periodu trudnoće i dojenja. Ako ste trudni, planirate da zatrudnite ili dojite, **posavetujte se sa Vašim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete bilo koji lek.**

Uticaj leka Haemonine 500 na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Nema uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

Važne informacije o nekim sastojcima leka Haemonine 500

Ovaj lek sadrži maksimum od 4,9 mmol (113 mg) natrijuma po standardnoj dozi od 2000 i.j. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK HAEMONINE 500

Haemonine 500 se sme koristiti samo i tačno onako kako Vam je Vaš lekar propisao. Ako niste sasvim sigurni, proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Terapiju sa lekom Haemonine 500 mora da započne i vodi samo lekar koji ima iskustva u lečenju hemofilije.

Doziranje i način primene

Doziranje leka Haemonine 500 zavisi od Vaše telesne mase, težine nedostatka faktora IX, mesta i rasprostranjenosti krvarenja i potrebe da se krvarenje speči, na primer pre intervencije kod zubara ili hirurške operacije.

Vaš lekar će odrediti potrebnu dozu leka Haemonine 500 i učestalost primene da bi se postigla potrebna koncentracija faktora IX u Vašoj krvi.

Lekovi sa faktorom koagulacije IX se retko daju više od jedanput dnevno.

Broj datih jedinica faktora IX izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.) koje su određene prema važećem standardu Svetske Zdravstvene Organizacije. Aktivnost faktora koagulacije IX u plazmi se izražava ili u procentu (relativan odnos u odnosu na normalne vrednosti u humanoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (relativan odnos u odnosu na internacionalne standarde za faktor koagulacije IX u plazmi).

Aktivnost jedne internacionalne jedinice (i.j.) faktora IX je ekvivalentna količini faktora IX u 1 mL normalne humane plazme.

Izračunavanje potrebne doze faktora IX se zasniva na empirijskom znanju da 1 i.j. faktora IX po kg telesne mase podiže aktivnost faktora IX u plazmi za 1-2% od normalne. Potrebne doze se izračunavaju po sledećoj formuli:

Potrebne jedinice = telesna masa (kg) x željeni porast aktivnosti faktora IX (%) (i.j./dL) x 0,8

U slučaju sledećih hemoragičnih događaja, aktivnost faktora koagulacije IX ne bi smela da bude niža od predviđene koncentracije (u % od normalne aktivnosti ili u i.j./dL) u plazmi u odgovarajućem periodu vremena. Sledeća tabela se može koristiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i operacija:

Stepen krvarenja/Tip hiruške procedure	Željena koncentracija faktora IX (%) (i.j./dL)	Učestalost doziranja (časovi)/ Trajanje terapije (dani)
Krvarenja		
Rana hemartroza, krvarenje iz mišića ili usta	20-40	Ponavljati svaka 24 sata./ Najmanje 1 dan, sve dok se epizoda krvarenja, na koju ukazuje bol, ne povuče ili ne dođe do ozdravljenja.
Intenzivnija hemartroza, krvarenje iz mišića ili hematomi	30-60	Ponavljati infuziju svaka 24 sata tokom 3 – 4 dana ili više, sve dok se bol i akutna nesposobnost ne prevaziđu.
Krvarenja opasna po život	60-100	Ponavljati infuzije svakih 8 do 24 sata dok se ne otkloni opasnost.
Operacije		
Manje uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata/ najmanje 1 dan, dok se ne postigne izlečenje.
Veće operacije	80-100 (pre i posle operacije)	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne postigne adekvatno zaceljenje rane; nakon toga sledi terapija najmanje tokom 7 dana da bi se održala stalna aktivnost faktora IX od 30-60% (i.j./dL).

Za dugotrajnu profilaksu (sprečavanje) krvarenja kod pacijenata sa teškom hemofilijom B, uobičajene doze su 20 - 30 i.j. faktora IX po kilogramu telesne mase u intervalima od 3 do 4 dana. U nekim slučajevima, posebno kod mlađih pacijenata, mogu biti neophodni kraći intervali između doza ili veće doze.

Način primene

Intravenska upotreba. Preporučuje se da se ne prekorači maksimalna brzina infuzije od 5 mL/min.

Ako imate utisak da je efekat leka Haemonine 500 suviše slab, recite to Vašem lekaru. Možda je kod Vas došlo do razvoja **antitela (inhibitora) na faktor IX** (videti odeljak 4).

Molimo Vas pažljivo pratite uputstva koja Vam je lekar dao.
Lek Haemonine 500 se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Ako ste uzeli više leka Haemonine 500 nego što je trebalo

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja sa humanim koagulacionim faktorom IX.

Uputstvo za upotrebu

Rastvaranje praška je prikazano u nastavku.



Sl. 1

- Zagrejati rastvarač (voda za injekcije) i prašak do sobne temperature (max. 35 °C) u neotvorenim bočicama i održavati tu temperaturu. Ukoliko se za zagrevanje koristi vodeno kupatilo, mora se striktno voditi računa da voda ne dođe u kontakt sa čepom ili zatvaračem bočice.
- Uklonite zatvarač sa obe bočice i oslobodite centralni deo gumenog čepa (Sl.1).
- Očistite čep dezinfekcionim sredstvom.



Sl. 2



Sl. 3

- Otvorite pakovanje transfer sistema (Sl.2). Na bočicu sa vodom, koja stoji uspravno, staviti otvorenu stranu pakovanja (plavi deo transfer sistema) (Sl.3).
- Ukloniti pakovanje. Ovim se otkriva providni deo transfer sistema.



Sl. 4



Sl. 5



Sl. 6

- Okrenuti spojene, transfer sistem i bočicu sa vodom naopako, i u bočicu sa praškom koja stoji uspravno, ubaciti providni deo transfer sistema (Sl.4). Vakum će povući vodu u bočicu sa praškom (Sl.5).
- Odvrnuti plavi deo transfer sistema zajedno sa bočicom za vodu (Sl.6). Nežno udarajući bočicu pomažemo da se prašak rastvori.
- Blago protresite bočicu sa praškom da se izbegne stvaranje pene! Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan.

-Rekonstituisani rastvor treba upotrebiti odmah nakon rastvaranja. Ne koristiti rastvore koji su zamućeni ili imaju čestice ili talog.

Injekcija:

- Pošto je prašak rastvoren, kao što je opisano, zavrnuti priloženi injekcioni špric na konektor na bočicu sa rastvorom i transparentnim delom transfer sistema (Sl.7). Ovo će omogućiti lako povlačenje rastvorenog leka u špric.
- Pažljivo odvrnuti bočicu sa transparentnim delom transfer sistema i injicirajte lek polako u venu koristeći priloženu i.v. kanilu sa krilcima i portom.
- Trebalo injicirati polako 2-3 mL/minuti.
- Posle upotrebe, i.v. kanilu treba osigurati zaštitnom kapicom.

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

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi primene ovog leka, obratite se Vašem

lekaru ili farmaceutu.



Sl. 7

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Lek Haemonine 500, kao i drugi lekovi, može da ima neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih.

Prijavljene su sledeće neželjene reakcije:

-Nefrotski sindrom (poremećaj kod koga su oštećeni bubrezi), opisan je kod pacijenata sa hemofilijom B sa alergijskim reakcijama u istoriji bolesti.

-Kod pacijenata sa hemofilijom B mogu da se razviju neutrališuća antitela (inhibitori) na faktor IX. Ovo može da znači da se Vaše krvarenje ne može adekvatno kontrolisati primenom leka Haemonine 500. U ovom slučaju, konsultujte specijalizovani Centar za hemofiliju. Uz to možete imati i povećan rizik za alergijske reakcije ako imate antitela na faktor IX.

- Postoji potencijalni rizik za pojavu tromboembolijskih epizoda (krvni ugrušci).

- Svi lekovi mogu da prouzrokuju alergijske reakcije ili reakcije preosetljivosti, mada su takve ozbiljne reakcije retke. U slučaju bilo kog iznenadnog zviždanja u plućima, teškoća pri disanju, stezanja u grudima, oticanja kapaka, lica ili usana, osipa i svraba (posebno ako zahvataju celo telo), pečenja i boli na mestu primene infuzije, jeze, crvenila, groznice, glavobolje, koprivnjače, pad krvnog pritiska, letargije (bezvoljnosti), mučnine, uznemirenosti, ubrzanog rada srca, osećaja mravinjanja ili povraćanja, potrebno je odmah obavestiti lekara. Ove reakcije u nekim slučajevima vode ka teškom obliku anafilakse (uključujući šok).

-Lek Haemonine 500 može da sadrži tragove heparina, što može da izazove alergijske reakcije, da utiče na smanjenje broja krvnih ćelija, sa uticajem na sistem koagulacije. Pacijenti sa alergijskim reakcijama izazvanim heparinom u istoriji bolesti, treba da izbegnu uzimanje lekova koji sadrže heparin.

Za procenu neželjenih dejstava koje izaziva lek Haemonine 500, korišćena je sledeća učestalost:

- Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek);
- Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek);
- Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek);
- Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek);
- Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek);
- Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene kod pacijenata iz kliničke studije (1493 dana izloženosti):

MedDRA klasifikacija prema sistemima organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispnea (otežano disanje)	retka
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Osećaj hladnoće	retka

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 HAEMONINE 500

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Rok upotrebe

2 godine.

Nemojte koristiti lek Haemonine 500 posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju.

Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Lek se nakon rekonstitucije mora odmah upotrebiti.

Čuvanje

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Haemonine 500

Prašak:

Aktivna supstance je humani koagulacioni faktor IX.

Svaka bočica leka Haemonine 500 sadrži 500 i.j. humanog koagulacionog faktora IX.

Haemonine 500 sadrži oko 100 i.j./mL humanog koagulacionog faktora IX kada se rekonstituiše sa 5mL vode za injekcije.

Specifična aktivnost Haemonine 500 je ≥ 70 i.j./mg protein.

Pomoćne supstance su: joni natrijuma (iz natrijum-hlorida i natrijum-citrata), joni hlorida (iz natrijum-hlorida), joni citrata (iz natrijum-citrat, dihidrata), arginin i lizin.

Rastvarač:

voda za injekcije.

Kako izgleda lek Haemonine 500 i sadržaj pakovanja

Posle rastvaranja vodom za injekcije, lek Haemonine 500 rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan bez vidljivih čestica.

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica sa praškom zapremine 20 mL (staklo tip I) i staklena bočica sa rastvaračem (5 mL) (staklo tip I). Bočica sa praškom je zatvorena gumenim čepom (hlorobutil guma tip I) i aluminijumskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim poklopcem. Bočica sa rastvaračem je zatvorena bromobutil gumenim čepom, tip I i aluminijumskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se takođe nalazi:

- 1 injekcioni špric za jednokratnu upotrebu (5mL),
- 1 dupli-filter transferni sistem,
- 1 i.v. kanila sa krilcima i portom,
- 1 Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole

BEOHEM - 3 D.O.O

Trstenjakova 9

Beograd - Rakovica

Tel./fax 381 11 3676 166

e-mail: office@beohem3.rs

Proizvođač

BIOTEST PHARMA GMBH

Landsteinerstrasse 5

Dreieich

Nemačka

Tel. 49 6103 801-0

Fax. 49 6103 801 150

e-mail: mail@biotest.de

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart, 2016.

Režim izdavanja leka:

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

Broj i datum dozvole:

515-01-04290-15-001 od 23.08.2016.

Sledeće informacije su namenjene isključivo zdravstvenim radnicima

Terapijske indikacije

Terapija i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom B (kongenitalna deficijencija faktora IX).

Doziranje i način primene

Terapiju sme da započne i vodi samo lekar koji ima iskustva u lečenju hemofilije.

Doziranje

Doziranje i trajanje supstitucione terapije zavise od težine deficijencije faktora IX, lokacije i rasprostranjenosti krvarenja i od kliničkog stanja pacijenta.

Broj datih jedinica faktora IX izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.) koje su određene prema važećem standardu Svetske Zdravstvene Organizacije. Aktivnost faktora koagulacije IX u plazmi se izražava ili u procentu (relativan odnos u odnosu na normalne vrednosti u humanoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (relativan odnos u odnosu na internacionalne standarde za faktor koagulacije IX u plazmi).

Aktivnost jedne internacionalne jedinice (i.j.) faktora IX je ekvivalentna količini faktora IX u 1 mL normalne humane plazme.

Izračunavanje potrebne doze faktora IX se zasniva na empirijskom znanju da 1 i.j. faktora IX po kg telesne mase podiže aktivnost faktora IX u plazmi za 1-2% od normalne. Potrebne doze se izračunavaju po sledećoj formuli:

Potrebne jedinice = telesna masa (kg) x željeni porast aktivnosti faktora IX (%) (i.j./dL) x 0,8

Doza i učestalost primene moraju uvek da budu zasnovane na kliničkoj efikasnosti u pojedinačnom slučaju. Proizvodi sa faktorom IX retko zahtevaju davanje češće od jedanput dnevno.

Broj rešenja: 515-01-04290-15-001 od 23.08.2016. za lek Haemonine 500, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (100i.j.) i 1 x 5mL rastvarača

U slučaju sledećih hemoragičnih događaja, aktivnost faktora koagulacije IX ne sme da bude niža od predviđene koncentracije (u % od normalne aktivnosti ili u i.j./dL) u plazmi u odgovarajućem periodu vremena. Sledeća tabela se može koristiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i operacija:

Stepen krvarenja/Tip hiruške procedure	Željena koncentracija faktora IX (%) (i.j./dL)	Učestalost doziranja (časovi)/ Trajanje terapije (dani)
Krvarenja		
Rana hemartroza, krvarenje iz mišića ili usta	20-40	Ponavljati svaka 24 sata./Najmanje 1 dan, sve dok se epizoda krvarenja, na koju ukazuje bol, ne povuče ili ne dođe do ozdravljenja.
Intenzivnija hemartroza, krvarenje iz mišića ili hematomi	30-60	Ponavljati infuziju svaka 24 sata tokom 3 – 4 dana ili više, sve dok se bol i akutna nesposobnost ne prevaziđu.
Krvarenja opasna po život	60-100	Ponavljati infuzije svakih 8 do 24 sata dok se ne otkloni opasnost.
Operacije		
Manje uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata/ najmanje 1 dan, dok se ne postigne izlečenje.
Veće operacije	80-100 (pre- i postoperativno)	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne postigne adekvatno zaceljenje rane; nakon toga sledi terapija najmanje tokom 7 dana da bi se održala stalna aktivnost faktora IX od 30-60% (i.j./dL).

U toku terapije, preporučuje se odgovarajuće određivanje nivoa faktora koagulacije IX i prema tome određivanje doza i učestalosti ponavljanja infuzija. U slučaju većih hirurških intervencija, pažljivo praćenje supstitucione terapije pomoću koagulacionih analiza (aktivnost faktora IX) je preko potrebno. Individualni pacijenti mogu da variraju u svom odgovoru na faktor IX, dostižući različite nivoe *in vivo recovery* vrednosti i pokazujući različita poluvremena eliminacije datog leka.

U toku dugotrajne profilakse krvarenja kod pacijenata sa teškom hemofilijom B, uobičajene doze su 20 do 30 i.j. faktora IX po kilogramu telesne mase u intervalima od 3 do 4 dana. U nekim slučajevima, posebno kod mlađih pacijenata, mogu biti potrebni kraći dozni intervali između doza ili veće doze.

Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primena Haemonine 500/Haemonine 1000 kod dece mlađe od 6 godina. Pacijenti se moraju redovno pratiti na pojavu inhibitora faktora IX. Ako se ne dostignu očekivane aktivnosti faktora IX u plazmi, ili se ne postiže kontrola krvarenja sa odgovarajućim dozama, treba raditi testove da se utvrdi prisustvo inhibitora faktora IX. Kod pacijenata sa visokim nivoom inhibitora, terapija sa faktorom IX može da ne bude efikasna i moraju se razmotriti druge terapijske mogućnosti. Terapiju ovakvih pacijenata treba da sprovode samo lekari sa iskustvom u radu sa pacijentima sa hemofilijom. Videti takođe odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

Način primene

Broj rešenja: 515-01-04290-15-001 od 23.08.2016. za lek Haemonine 500, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (100i.j.) i 1 x 5mL rastvarača

Intravenska upotreba. Preporučuje se da se ne prekorači maksimalna brzina infuzije od 5 mL/min.

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

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenu u odeljku Lista pomoćnih supstanci ili na heparin.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Kao i kod drugih proteinskih proizvoda namenjenih za intravensku primenu, moguće su alergijske reakcije tipa preosetljivosti. Haemonine 500/Haemonine 1000 sadrži, pored faktora IX, tragove drugih humanih proteina. Pacijenti moraju biti informisani o ranim znacima reakcija preosetljivosti uključujući osip, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje u plućima, hipotenziju i anafilaksu. Ako se pojave ovi simptomi, pacijenti se moraju savetovati da odmah prekinu terapiju i kontaktiraju svog lekara. U slučaju šoka, moraju se primeniti važeći medicinski standardi za terapiju šoka.

Virusna bezbednost

Standardne mere za sprečavanje infekcija pri upotrebi lekova proizvedenih iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, skrining pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične znake infekcija, kao i uključivanje efikasnih koraka proizvodnog procesa za inaktivaciju/ uklanjanje virusa. I pored toga, pri primeni lekova pripremljenih iz humane krvi ili plazme, moguće prenošenje infektivnih agenasa ne može se u potpunosti isključiti. Ovo takođe važi i za nepoznate ili nove viruse koji se pojavljuju i druge patogene.

Mere koje se preduzimaju, mogu se smatrati efikasnim za viruse sa omotačem kao što su humani virus imunodeficiencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV), kao i za hepatitis A virus (HAV), koji nema omotač. Preduzete mere mogu imati ograničeni efekat protiv virusa bez omotača kao što je Parvovirus B19. Infekcija Parvovirusom B19 može biti opasna za trudnice (fetalna infekcija) i za osobe sa imunodeficiencijom ili povećanom eritropoezom (npr. u hemolitičnoj anemiji).

Treba razmotriti odgovarajuću vakcinaciju (hepatitis A i B) za pacijente koji redovno/ponovljeno primaju preparate faktora IX proizvedene iz humane plazme.

Inhibitori

Kod ponovljenog lečenja proizvodima humanog koagulacionog faktora IX, pacijente treba pratiti zbog razvoja neutrališućih antitela (inhibitora), koja se moraju kvantifikovati u Bethesda jedinicama (B.j.), uz pomoć odgovarajućeg biološkog ispitivanja.

Postoje navodi u literaturi koji pokazuju korelaciju između pojave inhibitora faktora IX i alergijskih reakcija. Zato bi pacijente kod kojih se javljaju alergijske reakcije trebalo ispitati na prisustvo inhibitora. Treba imati u vidu da pacijenti koji imaju inhibitore faktora IX mogu imati povećan rizik od anafilakse nakon ponovljene primene faktora IX.

Zbog rizika od alergijskih reakcija sa koncentratima faktora IX, početna primena faktora IX treba, na osnovu procene ordinirajućeg lekara, da bude sprovedena pod medicinskim nadzorom u uslovima gde može da se omogućiti adekvatno zbrinjavanje alergijskih reakcija.

Tromboembolizam

Budući da je primena kompleksa koncentrata faktora IX istorijski bila povezana sa razvojem tromboembolijskih

komplikacija i da se rizik povećava kod niskoprečišćenih preparata, primena proizvoda koji sadrži faktor IX može biti potencijalno opasna kod pacijenata sa znacima fibrinolize i diseminovane intravaskularne koagulacije (DIC). Zbog potencijalnih rizika od trombotičkih komplikacija, neophodno je kliničko praćenje ranih znakova tromboze i potrošne koagulopatije, zajedno sa odgovarajućim biološkim testiranjem kod pacijenata sa oboljenjem jetre, kod pacijenata posle operacije, kod novorođenčadi ili kod pacijenata sa rizikom od trombotičkih događaja ili diseminovane intravaskularne koagulacije (DIC). U svakoj od ovih situacija, treba proceniti potencijalnu korist od terapije lekom Haemonine 500/Haemonine 1000 u odnosu na rizik od ovih komplikacija.

Ovaj lek sadrži maksimum od 4,9 mmol (113 mg) natrijuma po standardnoj dozi od 2000 i.j. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Strogo se preporučuje da se pri svakom davanju leka Haemonine 500/Haemonine 1000 pacijentu, vodi evidencija i upisuje ime pacijenta i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i primenjene serije leka.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu poznate interakcije preparata humanog faktora koagulacije IX sa drugim lekovima.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Reproduktivne studije na životinjama sa faktorom koagulacije IX nisu sprovedene. Kako se hemofilija B retko javlja kod žena, nema iskustva o primeni faktora IX u periodu trudnoće i dojenja. Zbog toga se faktor IX može

primenjivati za vreme trudnoće i dojenja samo ako je jasno indikovano.

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nema uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu da uključe angioedem, pečenje i bol na mestu primene infuzije, jezu, crvenilo, groznicu, generalizovanu urtikariju, glavobolju, osip, hipotenziju, letargiju, mučninu, uznemirenost, tahikardiju, stezanje u grudima, osećaj mravinjanja, povraćanje, zviždanje u plućima) su retko primećene kod pacijenata koji se leče lekovima koji sadrže faktor koagulacije IX i u nekim slučajevima vode ka teškom obliku anafilakse (uključujući šok). U nekim slučajevima, ove reakcije mogu progresivno da dovedu do teške anafilakse, što je vremenski tesno povezano sa razvojem inhibitora faktora IX (videti takođe odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Prijavljena je pojava nefrotskog sindroma nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije kod pacijenata sa hemofilijom B i inhibitorima na faktor IX i alergijskim reakcijama u istoriji bolesti.

- U retkim slučajevima primećena je groznica.
- Kod pacijenata sa hemofilijom B mogu se razviti neutrališuća antitela (inhibitori) na faktor IX. Ako se ovi

inhibitori pojave, stanje će se manifestovati kao nedovoljni klinički odgovor. U tim slučajevima, preporučuje se da se posete specijalizovani centri za hemofiliju.

- Do sada nema iskustava sa prethodno nelečenim pacijentima (eng. *previously untreated patients*, PUPs). U toku kliničkog razvoja, nije primećena indukcija inhibitora faktora IX kod prethodno lečenih pacijenata (eng. *previously treated patients*, PTPs; n=36) u toku izloženosti od 1493 dana.

- Postoji potencijalni rizik za pojavu tromboembolijskih epizoda nakon primene lekova koji sadrže faktor IX, sa većim rizikom kod primene niskoprečišćenih preparata. Primena niskoprečišćenih faktora IX udružena je sa pojavom infarkta miokarda, diseminovanom intravaskularnom koagulacijom, venskom trombozom i plućnom embolijom. Primena viskoprečišćenih faktora IX je retko udružena sa ovim neželjenim dejstvima.

- Haemonine 500/Haemonine 1000 može da sadrži tragove heparina, ispod granice određivanja (0,1 i.j./mL), što može da izazove alergijske reakcije i smanjenje broja krvnih ćelija, sa uticajem na sistem koagulacije. Pacijenti koji u istoriji bolesti imaju alergijske reakcije izazvane heparinom, trebalo bi da izbegnu uzimanje lekova koji sadrže heparin.

U proceni neželjenih dejstava koje izaziva lek Haemonine500/Haemonine 1000, korišćena je sledeća učestalost:

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.

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene kod pacijenata iz kliničke studije (1493 dana izloženosti):

MedDRA klasifikacija prema sistemima organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispnea	retka
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Osećaj hladnoće	retka

Za bezbednosne informacije u vezi transmisionih agenasa, videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

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

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja sa humanim koagulacionim faktorom IX.

Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance

- Joni natrijuma (iz natrijum-hlorida i natrijum-citrata) 4,37 mg/mL (190 mikromola/mL)
- Joni hlorida (iz natrijum-hlorida) 5,53 mg/mL (156 mikromola/mL)
- Joni citrata (iz natrijum-citrat, dihidrata) 3,85 mg/mL (20 mikromola/mL)
- Arginin 3,5 mg/mL (20,1 mikromola/mL)
- Lizin 1 mg/mL (6,8 mikromola/mL)
- Voda za injekcije

Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Samo priloženi injekcioni set treba koristiti zbog greški koje mogu da se dese kao posledica adsorpcije humanog koagulacionog faktora IX na unutrašnje površine neke druge opreme za injekcije.

Rok upotrebe

2 godine.

Lek se nakon rekonstitucije mora odmah upotrebiti.

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica sa praškom zapremine 20 mL (staklo tip I) i staklena bočica sa rastvaračem (5 mL) (staklo tip I). Bočica sa praškom je zatvorena gumenim čepom (hlorobutil guma tip I) i aluminijumskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim poklopcem. Bočica sa rastvaračem je zatvorena bromobutil gumenim čepom, tip I i aluminijumskim zatvaračem sa sigurnosnim plastičnim poklopcem. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se takođe nalazi:

- 1 injekcioni špric za jednokratnu upotrebu (5mL),
- 1 dupli-filter transferni sistem,
- 1 i.v. kanila sa krilcima i portom,
- 1 Uputstvo za lek.

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

uputstva za rukovanje lekom)

Mora se voditi računa o aseptičnim uslovima u svim koracima procedure!

Rastvaranje praška:

- Zagrejati rastvarač (voda za injekcije) i prašak u neotvorenim bočicama do sobne temperature (max 35°C) i tu temperaturu održavati za vreme procesa rastvaranja (oko 10 minuta). Ukoliko se za zagrevanje koristi vodeno kupatilo, mora se strikno voditi računa da voda ne dođe u kontakt sa čepom bočice. To bi moglo dovesti do kontaminacije leka.
- Ukloniti zatvarač i sa bočice sa praškom i sa bočice sa rastvaračem da se otkrije centralni deo gumenog čepa.
- Očistiti čep dezinfekcionim sredstvom.
- Otvoriti pakovanje transfer sistema .
- Na bočicu sa vodom, koja stoji uspravno, staviti otvorenu stranu pakovanja (plavi deo transfer sistema).
- Ukloniti pakovanje da se vidi providni deo transfer sistema.
- Okrenuti spojene, bočicu sa vodom i transfer sistem naopako, prema, bočici sa praškom koja stoji uspravno i ubaciti providni deo transfer sistema u bočicu sa praškom. Vakum će povući rastvarač u bočicu sa praškom. Odrnuti plavi deo transfer sistema zajedno sa bočicom za vodu. Nežno udaranje po bočici pomaže rastvaranje praška. Blago protresite bočicu sa praškom da se izbegne stvaranje pene! Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan.
- Rekonstituisani rastvor treba upotrebiti odmah nakon rastvaranja. Ne koristiti rastvore koji su zamućeni ili imaju čestice ili talog.

Injekcija:

- Pošto se rastvori prašak, kao što je opisano, zavrnuti špric sa *Luer-Lock* konektorom na bočicu sa rastvorom i transparentnim delom transfer sistema.
- Na ovaj način se rekonstituisani rastvor lako povlači u špric. Odvojeni filter nije neophodan jer transfer sistem poseduje svoj integralni filter.
- Pažljivo se odvrne bočica sa transparentnim delom transfer sistema i injicira se lek polako u venu koristeći priloženu i.v. kanilu sa krilcima i portom. Brzina davanja injekcije: 2-3 mL/minuti.
- Posle upotrebe, i.v. kanila se osigura zaštitnom kapicom.

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