

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

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

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)

1. IME LEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna bočica sadrži 250 i.j. nonakog alfa (rekombinantni faktor koagulacije IX). Nakon rekonstitucije sa 5 mL priloženog rastvarača 0,234% natrijum-hlorid, rastvor za injekciju, jedan mL rastvora sadrži približno 50 i.j. nonakog alfa.

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

Jedna bočica sadrži 500 i.j. nonakog alfa (rekombinantni faktor koagulacije IX). Nakon rekonstitucije sa 5 mL priloženog rastvarača 0,234% natrijum-hlorid, rastvor za injekciju, jedan mL rastvora sadrži približno 100 i.j. nonakog alfa.

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

Jedna bočica sadrži 1000 i.j. nonakog alfa (rekombinantni faktor koagulacije IX). Nakon rekonstitucije sa 5 mL priloženog rastvarača 0,234% natrijum-hlorid, rastvor za injekciju, jedan mL rastvora sadrži približno 200 i.j. nonakog alfa.

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

Jedna bočica sadrži 2000 i.j. nonakog alfa (rekombinantni faktor koagulacije IX). Nakon rekonstitucije sa 5 mL priloženog rastvarača 0,234% natrijum-hlorid, rastvor za injekciju, jedan mL rastvora sadrži približno 400 i.j. nonakog alfa.

Sadržaj (i.j.) se određuje uz pomoć jednostepenog koagulacionog testa evropske farmakopeje. Specifična aktivnost leka BeneFIX nije manja od 200 i.j./mg proteina.

BeneFIX sadrži rekombinantni faktor koagulacije IX, (INN = nonakog alfa). Nonakog alfa je prečišćeni protein koji ima 415 amino kiselina u jednom lancu. Sadrži primarnu sekvencu amino kiselina koja je komparabilna Ala¹⁴⁸ alelnoj formi faktora IX dobijenog iz plazme, a neke post translacione modifikacije rekombinantnog molekula su različite od molekula dobijenih iz plazme.

Rekombinantni faktor koagulacije IX je glikoprotein koji se dobija genetskim inženjeringom ćelija sisara koje potiču iz ćelijske linije ovarijuma kineskog hrčka (CHO).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

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)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

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.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. 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 5.2).

Potrebna doza se definiše na osnovu sledeće formule:

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)

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

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

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)

faktorom IX se može razlikovati u smislu postizanja različitih nivoa *in vivo recovery* i može pokazivati različite vrednosti poluvremena eliminacije.

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 4.4.

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 4.4, 4.8 i 6.6).

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

4.3. 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)

4.4. 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 konzumativne koagulopatije obavljanjem odgovarajućih

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)

bioloških testova. U svakom pojedinačnom slučaju treba proceniti odnos koristi primene i rizika nastanka potencijalnih komplikacija.

Bezbednost i efikasnost primene leka BeneFIX kontinuiranom infuzijom nije utvrđena (videti odeljke 4.2 i 4.8). 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 4.8).

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.

4.5. Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije interakcija.

4.6. 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.

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)

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

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.

4.8. 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

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)

*videti dodatne informacije ispod.

Opis odabranih neželjenih reakcija

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 4.4).

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 4.4).

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 4.2 i 4.4).

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 4.2).

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)

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

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 5.1).

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

4.9. Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Faktori koagulacije krvi

ATC kod: B02BD09

Mehanizam dejstva

BeneFIX sadrži rekombinantni faktor koagulacije IX (nonakog alfa). Rekombinantni faktor koagulacije IX je glikoprotein koji se sastoji od jednog lanca približne molekulske mase od 55 000 daltona, i pripada serin proteaznoj grupi vitamin K zavisnih faktora koagulacije. Rekombinantni faktor koagulacije IX je proteinski preparat dobijen rekombinantnom DNK tehnologijom, čije su strukturne i funkcionalne karakteristike slične endogenom faktoru IX. Faktor IX se aktivira uz pomoć kompleksa faktor VII/tkivni faktor u spoljašnjem putu, odnosno uz pomoć faktora XIa u unutrašnjem putu koagulacije. Aktivirani faktor IX, u kombinaciji sa aktiviranim faktorom VIII, aktivira faktor X. Ovo dovodi do konverzije protrombina u trombin. Trombin, dalje, konvertuje fibrinogen u fibrin i tada može doći do zgrušavanja krvi. Kod pacijenata sa hemofilijom B aktivnost faktora IX ne postoji ili je veoma smanjena te je potrebna supstituciona terapija.

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)

Farmakodinamski efekti

Hemofilija B je nasledno oboljenje, povezano sa polom, u kome dolazi do poremećaja koagulacije krvi koji nastaje usled smanjenog nivoa faktora IX što dovodi do obilnog krvarenja u zglobovima, mišićima ili unutrašnjim organima, spontano ili usled slučajne povrede ili operacije. Primenom supstitucione terapije se povećava nivo faktora IX u plazmi, čime se omogućava privremena korekcija nedostatka faktora a time i smanjuje sklonost ka krvarenju.

Pedijatrijska populacija

Analiza efikasnosti u studiji 3090A1-301-WW bazirana je na ispitivanju 22 pedijatrijska pacijenta na režimu profilakse uključujući i ispitivanje 4 pacijenta na terapiji prema zahtevu koja su ubrzo prebačena na profilaktičku terapiju. Dva pacijenta podvrgnuta su hirurškoj proceduri (obrezivanje i uvođenje katetera). Analiza bezbednosti 25 ispitivanih pacijenata odražavala je očekivan bezbednosni profil. Jedini dokumentovani ozbiljni neželjeni događaj koji je povezan sa primenom leka BeneFIX prijavljen je od strane jedinog prethodno nelečenog pacijenta kod kojeg se javila preosetljivost i razvio inhibitor.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon infuzije leka BeneFIX kod 56 prethodno lečenih pacijenata (početni podaci) koji boluju od hemofilije B, primećen je *in vivo* rikaveri od 15 do 62% (u proseku $33,7 \pm 10,3\%$). Primena jedne internacionalne jedinice leka BeneFIX je pokazala srednji porast od 0,75 i.j./dL (od 0,3 do 1,4 i.j./dL) nivoa faktora IX u cirkulaciji. Biološko poluvreme eliminacije varira od 11 do 36 sati (prosečno $19,3 \pm 5,0$ sati).

U podgrupi od 56 pacijenata, dostupni su podaci od početka studije do 24 meseca. Farmakokinetički podaci ovih pacijenata u različitim vremenskim trenucima su prikazani u tabeli ispod:

Tabela 1 BeneFIX farmakokinetički parametri podataka o aktivnosti po mesecima kod prethodno lečenih pacijenata

Parametar	Mesec	n	Srednja vrednost	prosečno	SD	opseg	95%CI
Rikaveri (%)	0	56	33,7	31,5	10,31	15,3–62,2	30,9; 36,4
	6	53	31,8	31,0	9,04	15,3–56,7	29,4; 34,3
	12	50	31,3	30,5	8,75	16,2–53,1	28,8; 33,7
	18	47	30,7	28,9	9,24	12,6–62,1	28,0; 33,5
	24	47	31,0	30,6	8,80	16,2–59,4	28,4; 33,6
FIX porast (i.j./dL po i.j./kg)	0	56	0,75	0,70	0,23	0,34–1,38	0,69; 0,81
	6	53	0,71	0,69	0,20	0,34–1,26	0,65; 0,76
	12	50	0,70	0,68	0,19	0,36–1,18	0,64; 0,75
	18	47	0,68	0,64	0,21	0,28–1,38	0,62; 0,74
	24	47	0,69	0,68	0,20	0,36–1,32	0,63; 0,75

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)

Poluvreme eliminacije (h)	0	56	19,3	19,1	4,97	11,1–36,4	18,0; 20,7
	6	53	19,8	18,2	6,26	9,6–38,2	18,1; 21,6
	12	49	18,5	16,6	5,89	10,6–33,7	16,8; 20,2
	18	46	18,9	16,3	7,02	10,7–38,3	16,8; 21,0
	24	45	18,9	17,3	6,84	10,9–42,2	16,8; 20,9
PIK _{0-∞} (i.j. x h/dL)	0	56	619,8	605,2	155,7	366,5–1072,6	578,1; 661,5
	6	53	579,8	562,2	146,1	330,9–900,1	539,5; 620,1
	12	49	575,7	566,0	151,0	290,3–1080,8	532,4; 619,1
	18	46	561,8	560,9	155,6	254,5–940,8	515,7; 608,0
	24	45	577,6	551,7	154,7	284,1–1045,4	531,1; 624,1
Poluvreme eliminacije u početnoj fazi (h)	0	54	2,0	1,5	1,60	0,07-5,73	1,6;2,5
	6	52	2,3	1,0	2,62	0,12-9,98	1,5;3,0
	12	48	2,2	1,2	2,70	0,13-14,34	1,5;3,0
	18	44	2,0	1,3	1,94	0,13-6,21	1,4;2,6
	24	43	1,8	0,78	2,07	0,11-7,43	1,1;2,4
Klirens (mL/h/kg)	0	56	8,4	8,2	2,01	4,66-13,64	7,86;8,94
	6	53	9,2	8,9	2,48	5,55-15,11	8,53;9,89
	12	49	9,3	8,8	2,53	4,63-17,22	8,56;10,01
	18	46	9,6	8,9	2,85	5,31-19,65	8,78;10,47
	24	45	9,2	9,1	2,40	4,78-17,60	8,52;9,96
MRT (h)	0	56	26,0	25,8	6,07	15,81-46,09	24,35;27,60
	6	53	25,6	25,3	5,68	13,44-42,26	24,01;27,15
	12	49	24,6	22,2	6,47	14,83-38,75	22,75;26,47
	18	46	24,7	22,7	7,40	15,30-50,75	22,55;26,94
	24	45	25,1	23,9	6,94	15,65-47,52	23,00;27,17

Podaci ne sadrže one vrednosti dobijene kod jednog pacijenta kod koga je došlo do razvoja inhibitora nakon 9 meseci.

PIK_{0-∞} - površina ispod krive
MRT - srednje vreme rezistencije
SD- standardna devijacija
CI- interval pouzdanosti

Populacioni farmakokinetički model je razvijen upotrebom podataka koji su prikupljeni kod 73 pacijenta uzrasta od 7 meseci do 60 godina. Parametri koji su dobijeni koristeći konačni dvoprostorni model prikazani su u Tabeli 2. Odojčad i deca su imali veće vrednosti klirensa, veći volumen distribucije, kraće poluvreme eliminacije i nižu rikaveri vrednost od adolescenata i odraslih. Završna faza nije obuhvaćena zbog nedostataka podataka izvan 24

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)

sata kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ispod 6 godina.

Grupe prema uzrastu (godine)	Odojčad < 2	Deca 2 do < 6	Deca 6 do < 12	Adolescenti 12 do < 18	Odrasli 18 do 60
Broj ispitanika	7	16	1	19	30
Klirens (mL/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6
V _{ss} (mL/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	234 ± 49	255 ± 59
Poluvreme eliminacije (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
Porast faktora (i.j./dL po i.j./kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20

Pokazan je 28% niži rikaveri leka BeneFIX u poređenju sa faktorom IX dobijenim iz plazme. Farmakokinetički parametri leka BeneFIX su takođe utvrđeni nakon pojedinačne i višestruke intravenske primene doza kod različitih vrsta. Farmakokinetički parametri dobijeni iz studija poređenja leka BeneFIX i faktora IX dobijenog iz plazme bili su slični onima koji su dobijeni iz studija kod ljudi. Strukturne razlike molekula leka BeneFIX u odnosu na faktor IX dobijen iz plazme doprinose različitoj vrednosti rikaverija u odnosu na faktor IX dobijen iz plazme.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci konvencionalnih studija genotoksičnosti ne ukazuju na posebne opasnosti za ljude. Nisu vršena ispitivanja karcinogenosti, uticaja na plodnost i razvoj fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak

Saharoza

Glicin

L-histidin

Polisorbat 80

Rastvarač

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

6.2. 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.

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)

6.3. Rok upotrebe

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

Rekonstituisani proizvod ne sadrži konzervans 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.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzavati.

6.5. 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), 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.

6.6. 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 polisorbitat 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 4.2.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

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)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD,
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

<i>Broj prve dozvole za lek BeneFIX[®], 250i.j./5mL, bočica staklena:</i>	4472/2010/12
<i>Broj prve dozvole za lek BeneFIX[®], 500i.j./5mL, bočica staklena:</i>	4473/2010/12
<i>Broj prve dozvole za lek BeneFIX[®], 1000i.j./5mL, bočica staklena:</i>	4471/2010/12
<i>Broj prve dozvole za lek BeneFIX[®], 2000i.j./5mL, bočica staklena:</i>	4474/2010/12
<i>Broj obnove dozvole za lek BeneFIX[®], 250i.j./5mL, bočica staklena:</i>	515-01-01724-15-001
<i>Broj obnove dozvole za lek BeneFIX[®], 500i.j./5mL, bočica staklena:</i>	515-01-01725-15-001
<i>Broj obnove dozvole za lek BeneFIX[®], 1000i.j./5mL, bočica staklena:</i>	515-01-01727-15-001
<i>Broj obnove dozvole za lek BeneFIX[®], 2000i.j./5mL, bočica staklena:</i>	515-01-01730-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: **11.10.2010.**

Datum obnove dozvole: **22.01.2016.**

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2015.

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)