

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: nonakog alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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./5 mL:

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./5 mL:

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./5 mL:

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 listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

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).

Lek BeneFIX se može primenjivati u svim uzrasnim grupama.

4.2. Doziranje i način primene

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

Praćenje terapije

Savetuje se da tokom trajanja terapije, dozu i učestalost primene infuzije treba odrediti na osnovu određivanja nivoa faktora IX. Odgovor na faktor IX u smislu različitog poluvremena eliminacije i *recovery* vrednosti može biti različit kod svakog pacijenta pojedinačno. Prilagođavanje doze na osnovu telesne mase može biti potrebno kod pothranjenih pacijenata ili onih koji imaju prekomernu telesnu masu. Precizno praćenje supstitucione terapije pomoću koagulacionih testova (aktivnost faktora IX u plazmi) je potrebno, naročito u slučaju većih hirurških intervencija.

Kada se za određivanje aktivnosti faktora IX u uzorcima krvi pacijenata koristi *in vitro* jednofazni test zgrušavanja krvi na bazi aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT), rezultati aktivnosti faktora IX u plazmi mogu u velikoj meri zavisiti od vrste aPTT reagensa i referentnog standarda koji se koriste u testu. To je naročito važno kada se menja laboratorija i/ili reagensi koji se koriste za određivanje.

Doziranje

Doza i trajanje supstitucione terapije zavisi od stepena nedostatka faktora IX, mesta i jačine krvarenja i kliničkog stanja pacijenta.

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).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti faktora IX jednaka je količini faktora IX u jednom mililitru normalne humane plazme.

Terapija prema potrebi

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 potrebnih i.j. faktora IX	=	telesna masa (u kg)	x	željeni porast faktora IX (%) ili (i.j./dL)	x	recipročna vrednost zabeleženog oporavka (<i>engl.</i> <i>recovery</i>)
-----------------------------------	---	---------------------	---	--	---	---

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

Broj potrebnih i.j. faktora IX	=	telesna masa (u kg)	x	željeni porast faktora IX (%) ili (i.j./dL)	x	1,3 i.j./kg
-----------------------------------	---	---------------------	---	--	---	-------------

Dozu i učestalost primene uvek treba odrediti prema kliničkoj efikasnosti u svakom pojedinačnom slučaju.

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).

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.

U pojedinim slučajevima, naročito kod mlađih pacijenata, mogu biti potrebni kraći intervali između doziranja ili primena veće doze.

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 indikovano i pratiti farmakokinetičke parametre kao što su *recovery* i poluvreme eliminacije, kako bi se na pravi način prilagodila doza.

Starija populacija

Klinička ispitivanja leka BeneFIX nisu uključila dovoljan broj ispitanika od 65 godina i starijih da bi se utvrdilo da li oni reaguju drugačije od mlađih ispitanika. Kao i kod svakog pacijenta koji prima lek BeneFIX, kod starijeg pacijenta dozu treba prilagoditi individualnim potrebama.

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 do 4 mL po minutu. Brzinu infuzije treba prilagoditi tako da odgovara pacijentu.

Ako se pojavi suspektna reakcija preosetljivosti za koju se smatra da je povezana sa primenom leka BeneFIX, brzinu infuzije treba smanjiti ili infuziju zaustaviti (videti odeljke 4.4 i 4.8).

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 treba 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.

Kontinuirana infuzija

Primena kontinuiranom infuzijom nije odobrena i ne preporučuje se (videti odeljke 4.4 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.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Moguća je pojava reakcija preosetljivosti tipa alergija kod primene leka BeneFIX. Proizvod sadrži proteine hrčka u tragovima. Usled primene lekova koji sadrže faktora IX, kao što je BeneFIX, javljali su se slučajevi potencijalno životno ugrožavajućih anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija. Ukoliko se jave simptomi preosetljivosti, pacijente treba savetovati da odmah prekinu sa primenom leka i da se jave lekaru. Pacijente treba obavestiti o ranim znacima reakcija preosetljivosti kao što je otežano disanje, nedostatak vazduha, oticanje, koprivnjača, generalizovana urtikarija, svrab, stezanje u grudima, bronhospazam, laringospazam, vizing, hipotenzija, zamućen vid i anafilaksa.

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 drugih hemostatskih mera.

Inhibitori

Kod prethodno lečenih pacijenata, povremeno dolazi do pojave inhibitora usled primene lekova 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 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 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 lekova koji sadrže faktor IX može biti potencijalno 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 koagulopatije i diseminovane intravaskularne koagulacije obavljanjem odgovarajućih 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 kritično bolesne novorođenčadi koja su primala kontinuiranu infuziju leka BeneFIX kroz centralni venski kateter (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularni događaji

Kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, supstitucionna terapija faktorom IX može povećati kardiovaskularni rizik.

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.

Posebne populacije

Nema dovoljno podataka iz kliničkih studija o primeni leka BeneFIX kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni.

Zapisivanje primene leka

Strogo se preporučuje da se svaki put posle primene leka BeneFIX zabeleži ime i broj serije leka kako bi se sačuvala veza između pacijenta i serije leka. Pacijenti mogu zalepiti jednu od samolepljivih nalepnica koje se nalaze na bočici kako bi zabeležili broj serije u svom dnevniku ili da bi prijavili bilo koje neželjeno dejstvo.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija lekova koji sadrže humani faktor koagulacije IX (rDNK) sa drugim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek BeneFIX nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Zabeležene su reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključiti angioedem, peckanje i probadanje na mestu primene infuzije, drhtavicu, nalete crvenila, generalizovanu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, uznemirenost, tahikardiju, stezanje u grudima, osećaj mravinjanja, povraćanje, vizing) i u nekim slučajevima mogu napredovati to teške anafilakse (uključujući šok). U nekim slučajevima su ove reakcije napredovale do teške anafilakse i vremenski su bile blisko povezane sa razvojem inhibitora faktora IX (videti takođe odeljak 4.4). Nefrotski sindrom je prijavljen nakon pokušaja indukcije imunološke tolerancije kod pacijenata sa hemofilijom B, prisustvom inhibitora faktora IX i alergijskim reakcijama u anamnezi.

Veoma retko je zabeležen razvoj antitela na proteine hrčka praćen reakcijama preosetljivosti.

Pacijenti sa hemofilijom B mogu da razviju neutrališuća antitela (inhibitore) na faktor IX. Pojava ovih inhibitora će se manifestovati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima, pacijentima se preporučuje da se jave specijalizovanim centrima za lečenje hemofilije.

Postoji potencijalni rizik od razvoja tromboembolijskih epizoda nakon primene lekova koji sadrže faktor IX, videti odeljak 4.4.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela ispod je prikazana u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (klasa sistema organa i preporučeni termin). Učestalost je definisana u skladu sa sledećom konvencijom: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U tabeli su navedene neželjene reakcije koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima prethodno lečenih pacijenata kao i one koje su zabeležene nakon stavljanja leka u promet. Učestalost je zasnovana na neželjenim događajima usled svih uzroka povezanih sa terapijom, koji su zabeleženi u objedinjenim kliničkim ispitivanjima sa 224 ispitanika.

U okviru svake grupe neželjene reakcije su navedene po opadajućoj učestalosti.

Klasa sistema organa	Veoma često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Povremeno $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Celulitis na mestu primene infuzije ^a	
Poremećaj krvi i limfnog sistema			Inhibicija faktora IX ^b	
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost ^c		Anafilaktička reakcija*
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja ^d	Vrtoglavica, disgeuzija	Somnolencija, tremor	
Poremećaji oka			Oštećenje vida ^e	
Kardiološki poremećaji			Tahikardija ^f	
Vaskularni poremećaji		Flebitis, naleti crvenila ^g	Hipotenzija ^h	Sindrom gornje šuplje vene ^{i,*} , tromboza dubokih vena*, tromboza*, tromboflebitis*

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj ^j			
Gastrointestinalni poremećaji		Povraćanje, mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip ^k , urtikarija		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Infarkt bubrega ^l	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija	Nelagodnost u grudima ^o , reakcija na mestu primene infuzije ⁿ , bol na mestu primene infuzije ^m		Neodgovarajući odgovor na terapiju*
Ispitivanja				Neodgovarajuća <i>recovery</i> vrednost faktora IX ^{p,*}
<p>* Neželjena reakcija utvrđena nakon stavljanja leka u promet</p> <p>^a Uključujući celulitis</p> <p>^b Stvaranje prolaznih inhibitora niskog titra</p> <p>^c Uključujući preosetljivost na lek, angioedem, brohospazam, vizing, dispneju i laringospazam</p> <p>^d Uključujući migrenu, sinusnu glavobolju</p> <p>^e Uključujući scintilantni skotom i zamagljen vid</p> <p>^f Uključujući povećanje srčane frekvencije, sinusnu tahikardiju</p> <p>^g Uključujući nalete vrućine, osećaj vreline, toplotu kože</p> <p>^h Uključujući sniženje krvnog pritiska</p> <p>ⁱ Sindrom gornje šuplje vene kod kritično bolesne novorođenčadi usled primene kontinuirane infuzije leka BeneFIX kroz centralni venski kateter</p> <p>^j Uključujući produktivni kašalj</p> <p>^k Uključujući makularni osip, papularni osip, makulopapularni osip</p> <p>^l Razvio se kod pacijenta pozitivnog na hepatitis C antitelo 12 dana nakon primene doze leka BeneFIX zbog epizode krvarenja</p> <p>^m Uključujući bol na mestu primene injekcije, nelagodnost na mestu primene infuzije</p> <p>ⁿ Uključujući pruritus na mestu primene infuzije, eritem na mestu primene infuzije</p> <p>^o Uključujući bol u grudima i stezanje u grudima</p> <p>^p To je doslovni termin. Nema preporučenog pojma u MedDRA 17.1.</p>				

Opis odabranih neželjenih reakcija

Preosetljivost/alergijske reakcije

Ukoliko se pojavi sumnja na reakciju preosetljivosti za koju se smatra da je povezana sa primenom leka BeneFIX, videti odeljke 4.2 i 4.4.

Razvoj inhibitora

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 ispitivanju primene kod hirurških intervencija), 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 (videti odeljak 4.4).

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

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja sa lekovima koji sadrže rekombinantni faktor koagulacije IX.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Faktori koagulacije krvi

ATC šifra: B02BD04

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 55000 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 supstitucionna terapija.

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.

U dve otvorene studije utvrđena je bezbednost primene leka BeneFIX u dozi od 100 i.j./kg jednom nedeljno. Međutim, zbog poluvremena eliminacije leka (videti odeljak 5.2) i ograničenih podataka iz farmakokinetičke studije za režim doziranja jednom nedeljno, nije moguće dati uopštenu preporuku za primenu ovog režima u dugoročnoj profilaksi kod pacijenata sa teškom hemofilijom B.

5.2. Farmakokinetički podaci

U randomizovanoj, farmakokinetičkoj studiji, ukrštenog dizajna, pokazalo se da je BeneFIX koji je rekonstituisan sa rastvaračem 0,234% natrijum-hlorid bio farmakokinetički ekvivalentan prethodno dostupnom leku BeneFIX (koji se rekonstituše sa sterilnom vodom) kod 24 prethodno lečena pacijenta (≥ 12 godina) dozom od 75 i.j./kg. Pored toga, kod 23 ista pacijenta su praćeni farmakokinetički parametri nakon ponovljene primene leka BeneFIX u toku 6 meseci i bili su nepromenjeni u poređenju sa onim koji su dobijeni u inicijalnoj proceni. Pregled farmakokinetičkih podataka prikazan je u Tabeli 1.

Tabela 1. Procenjene vrednosti farmakokinetičkih parametara leka BeneFIX (75 i.j./kg) na početku i u 6. mesecu kod prethodno lečenih pacijenata sa hemofilijom B		
Parametar	Na početku n = 24 Srednja vrednost \pm SD	6. mesec n = 23 Srednja vrednost \pm SD
C_{max} (i.j./dL)	54,5 \pm 15,0	57,3 \pm 13,2
PIK_{∞} (i.j.·hr/dL)	940 \pm 237	923 \pm 205
$t_{1/2}$ (h)	22,4 \pm 5,3	23,8 \pm 6,5
CL (mL/h/kg)	8,47 \pm 2,12	8,54 \pm 2,04
Recovery (i.j./dL po i.j./kg)	0,73 \pm 0,20	0,76 \pm 0,18
Skrtaćenice: PIK_{∞} = površina ispod krive zavisnosti koncentracije leka u plazmi u odnosu na vreme (od nula do beskonačnosti); C_{max} = maksimalna koncentracija; $t_{1/2}$ = poluvreme eliminacije iz plazme; CL = klirens; SD = standardna devijacija.		

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 *recovery* vrednost od adolescenata i odraslih. Završna faza nije obuhvaćena zbog nedostataka podataka izvan 24 sata kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ispod 6 godina.

Tabela 2. Srednja vrednost \pm SD farmakokinetičkih parametara populacione farmakokinetičke analize koji su dobijeni na osnovu Bayesove metode					
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 \pm 2,1	13,1 \pm 2,9	15,5	9,2 \pm 2,3	8,0 \pm 0,6
V _{ss} (mL/kg)	252 \pm 35	257 \pm 25	303	234 \pm 49	255 \pm 59
Poluvreme eliminacije (h)	15,6 \pm 1,2	16,7 \pm 1,9	16,3	21,5 \pm 5,0	23,9 \pm 4,5
Porast faktora IX (i.j./dL po i.j./kg)	0,61 \pm 0,10	0,60 \pm 0,08	0,47	0,69 \pm 0,16	0,74 \pm 0,20

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija genotoksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

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

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme 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.

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 opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

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

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

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

Unutrašnje pakovanje:

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

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi set za aplikaciju (jedna bočica sa praškom, rastvarač u napunjenom injekcionom špricu, sterilni adapter za bočicu koji služi za rastvaranje, sterilni infuzioni set, dva alkoholna tupfera, flaster i gaza) i Uputstvo za lek.

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

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.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

<i>Broj prve dozvole za lek BeneFIX[®], 250 i.j./5 mL, bočica staklena:</i>	4472/2010/12
<i>Broj prve dozvole za lek BeneFIX[®], 500 i.j./5 mL, bočica staklena:</i>	4473/2010/12
<i>Broj prve dozvole za lek BeneFIX[®], 1000 i.j./5 mL, bočica staklena:</i>	4471/2010/12
<i>Broj prve dozvole za lek BeneFIX[®], 2000 i.j./5 mL, bočica staklena:</i>	4474/2010/12

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

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.10.2010.
Datum poslednje obnove dozvole: 22.01.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2019.