

SKRÓCONA INFORMACJA O PRODUKCIE LECZNICZYM - Haemate P.

Nazwa produktu leczniczego: Haemate P 250 j.m FVIII/600 j.m. VWF, Haemate P 500 j.m FVIII/1200 j.m VWF, Haemate P 1000 j.m. FVIII/2400 j.m VWF. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda fiolka produktu Haemate P 250 /600 j.m. zawiera nominalnie: 250 j.m. ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi (FVIII), 600 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda (VWF). Po rekonstytucji w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF. Każda fiolka produktu Haemate P 500/1200 j.m. zawiera nominalnie: 500 j.m. FVIII, 1200 j.m. VWF. Po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF. Każda fiolka produktu Haemate P 1000/2400 j.m. zawiera nominalnie: 1000 j.m. FVIII, 2400 j.m. VWF. Po rekonstytucji w 15 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 66,6 j.m./ml FVIII i 160 j.m./ml VWF. Moc czynnika VIII (j.m.) określa się przy użyciu metody chromogennej zgodnej z Farmakopeą Europejską. Swoista aktywność FVIII wynosi około 2-6 j.m. czynnika VIII/mg białka. Moc czynnika VWF (j.m.) jest mierzona zgodnie z aktywnością kofaktora ristocetyny (VWF:RCo) w porównaniu do Międzynarodowego Wzorca (WHO) dla koncentratu czynnika von Willebranda. Swoista aktywność VWF Haemate P wynosi ok. 5 – 17 j.m. VWF:RCo/mg białka. Haemate P jest wytwarzany z ludzkiego osocza. Substancją pomocniczą o znanym działaniu: Sód: Haemate P 250/600 j.m. oraz Haemate P 500 /1200 j.m. zawiera około 113 mmol/l (2,6 mg/ml), Haemate P 1000 /2400 j.m. zawiera około 150 mmol/l (3,5 mg/ml). **Postać farmaceutyczna:** Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Białe proszki i bezbarwne, klarowne rozpuszczalniki do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / infuzji. **Wskazania do stosowania:** **Choroba von Willebranda (VWD):** Profilaktyka i leczenie krwotoków lub krwawień powstających w trakcie zabiegów operacyjnych w przypadkach, gdy leczenie desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane. **Hemofilia A (wrodzony niedobór VIII czynnika):** Profilaktyka i leczenie krwawień u pacjentów z hemofilią A. Produkt może być stosowany w terapii nabytego niedoboru VIII czynnika oraz w leczeniu pacjentów, u których występują przeciwciała przeciw VIII czynnikowi. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie VWD i hemofilii A wymaga nadzoru lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń hemostatycznych. **Dawkowanie:** Choroba von Willebranda: Ważne, aby obliczać dawkę używając podanej liczby jednostek międzynarodowych (j.m.) VWF: RCo. Zazwyczaj 1 j.m./kg VWF:RCo podnosi poziom VWF:RCo w krwioobiegu o 0,02 j.m./ml (2%). Powinno się osiągnąć poziomy VWF:RCo rzędu > 0,6 j.m./ml (60%) i FVIII:C rzędu > 0,4 j.m./ml (40%). Zazwyczaj do uzyskania hemostazy zaleca się 40-80 j.m. czynnika von Willebranda (VWF:RCo)/kg i 20-40 j.m. FVIII:C/kg m.c. Może zaistnieć konieczność podania wstępnej dawki 80 j.m./kg czynnika von Willebranda, szczególnie u pacjentów chorych na 3 typ choroby von Willebranda, gdzie utrzymanie odpowiednich poziomów może wymagać większych dawek, niż w przypadku innych typów choroby von Willebranda. **Profilaktyka krwotoku w przypadku operacji lub ciężkiego urazu:** W celach profilaktyki nadmiernych krwawień podczas lub po operacji podawanie preparatu należy rozpocząć 1-2 godz. przed zabiegiem operacyjnym. Następnie należy powtarzać podawanie określonej dawki co 12-24 godz. Dawka i długość leczenia zależą od klinicznego stanu pacjenta, typu i wielkości krwawienia oraz poziomów VWF:RCo i FVIII:C. Stosując produkt z czynnikiem Willebranda, zawierający VIII czynnik, lekarz prowadzący powinien być świadom, że długotrwałe leczenie preparatem może spowodować nadmierny wzrost poziomu FVIII:C. Po 24-48 godz. leczenia, w celu uniknięcia niekontrolowanego wzrostu poziomu FVIII:C należy rozważyć zmniejszenie dawek i/lub wydłużenie okresu pomiędzy podaniem kolejnych dawek. **Dzieci i młodzież:** Dawkowanie u dzieci jest uzależnione od masy ciała. Ogólnie rzecz biorąc, należy postępować wg tych samych zasad, co w przypadku dawkowania u osób dorosłych. Częstotliwość podawania powinna zależeć od klinicznej skuteczności leku u danego pacjenta. **Hemofilia A:** W czasie leczenia należy właściwie oznaczyć poziomy VIII czynnika w celu odmierzenia właściwej dawki, która ma być podana pacjentowi oraz częstotliwości powtarzanych wlewno. Reakcje poszczególnych pacjentów na VIII czynnik mogą być zróżnicowane, z uwagi na różne poziomy odzysku oraz różne czasy półtrwania. Dawkowanie w oparciu o masę ciała może wymagać dostosowania w przypadku pacjentów z nadwagą lub niedowagą. Szczególnie w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności VIII czynnika w osoczu). Pacjenci powinni być obserwowani pod kątem pojawienia się u nich inhibitorów VIII czynnika. Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej są zależne od tego, jak duży jest niedobór VIII czynnika od lokalizacji i zakresu krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta. Ważne, aby obliczać dawkę używając podanej liczby jednostek międzynarodowych (j.m.) VWF: RCo. Liczba podanych jednostek VIII czynnika wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), związanych z obecną normą WHO, dotyczącą produktów zawierających VIII czynnik. Działanie VIII czynnika w osoczu jest wyrażone jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowej normy dot. VIII czynnika w osoczu). Jedna j.m. aktywności VIII czynnika jest równa ilości VIII czynnika w jednym ml normalnego ludzkiego osocza. **Leczenie na żądanie:** Przeliczenie wymaganej dawki VIII czynnika opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. VIII czynnika na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność osoczkowego VIII czynnika o ok. 2% normalnego działania (2 j.m./dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru: **Wymagana liczba jednostek = masa ciała [kg] x pożądany wzrost poziomu VIII czynnika [% lub j.m./dl] x 0,5.** Ilość wymagana do podania oraz częstotliwość podawania należy zawsze uzależnić od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów. W razie wystąpienia następujących przypadków krwawienia, aktywność VIII czynnika nie powinna spaść poniżej podanych wartości dla aktywności w osoczu (w % lub j.m./dl) w odpowiadającym okresie. W przypadku krwawień i operacji chirurgicznych dawkowanie preparatu można oprzeć na wytycznych podanych w tabelce w pkt. 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego (CHPL). **Profilaktyka:** W celach profilaktyki długoterminowej krwawień u pacjentów z ostrą postacią hemofilii A - zazwyczajowa dawka wynosi 20 do 40 j.m. VIII czynnika na kg masy ciała co 2-3 dni. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodym wieku, konieczne jest podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach.. Brak danych pochodzących z badań klinicznych, dotyczących dawkowania Haemate P u dzieci. **Sposób podawania:** Do podawania dożylnego. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. CHPL. Produkt po rekonstytucji, a przed podaniem należy ogrzać do temperatury pokojowej lub temperatury ciała. Wstrzykiwać dożylnie powoli, tempo infuzji/wstrzyknięcia dostosować do stanu pacjenta. Produkt po wprowadzeniu do strzykawki, powinien zostać użyty natychmiast. W przypadku gdy należy podać większe ilości produktu może on zostać podany w postaci infuzji. W tym celu należy przenieść produkt po rekonstytucji do odpowiedniego zestawu do wlewno. Tempo wstrzyknięcia lub infuzji nie powinno przekraczać 4 ml/min. Należy obserwować pacjenta w czasie podawania leku. Jeśli wystąpi jakakolwiek reakcja niepożądana, która może być związana z podaniem Haemate P tempo podawania należy zmniejszyć lub wstrzymać podawanie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W celu polepszenia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa oraz numer serii podawanego produktu powinny być odnotowane. **Nadwrażliwość:** Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia tych objawów należy przerwać natychmiast podawanie produktu i skontaktować się z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych sygnałach nadwrażliwości, jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego i anafilaksja. W przypadku wstrząsu należy przestrzegać aktualnych wytycznych dotyczących terapii wstrząsu. Haemate 250 j.m FVIII/600 j.m VWF zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, więc można uznać iż jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Haemate 500 j.m FVIII/1200 j.m VWF zawiera 26 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,3% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki 2 g sodu dla osoby dorosłej. Haemate 1000 j.m FVIII/2400 j.m VWF zawiera 52,5 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki 2 g sodu dla osoby dorosłej. **Choroba von Willebranda:** Istnieje ryzyko powikłań zakrzepowych z zatorem płuc łącznie, szczególnie u pacjentów, u których stwierdzono czynniki ryzyka kliniczne lub morfologiczne (np. okresy okołoperacyjne bez

prowadzenia profilaktyki przeciwzakrzepowej, przedłużające się unieruchomienia, otyłość, przedawkowanie, nowotwór). W związku z tym pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka należy obserwować na okoliczność wczesnych objawów zakrzepicy. Należy rozpocząć profilaktykę żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, zgodnie z aktualnymi zaleceniami. Podając pacjentowi produkt VWF lekarz prowadzący powinien być świadomy, że długotrwałe leczenie może spowodować nadmierny wzrost FVIII:C. U pacjentów otrzymujących produkty VWF zawierające czynnik FVIII, należy badać poziom FVIII:C w osoczu w celu niedopuszczenia do utrzymujących się nadmiernych poziomów FVIII:C w osoczu, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko zakrzepicy. Należy rozważyć włączenie środków przeciwzakrzepowych. U pacjentów chorujących na chorobę von Willebranda (VWD), zwłaszcza typ 3 choroby, mogą pojawić się neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Jeśli nie uzyskano oczekiwanych poziomów aktywności VWR:RCo, lub jeśli krwawienie nie zostało zatrzymane właściwą dawką, należy przeprowadzić test w kierunku obecności inhibitora VWF. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora terapia może być nieskuteczna i należy rozważyć inne opcje leczenia.

Hemofilia A. Inhibitory: Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulatoryjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 50 dni ekspozycji, ale trwa ono przez całe życie, chociaż pojawia się niezbyt często. Istotność kliniczna wytwarzania inhibitorów będzie zależała od miana inhibitorów, przy czym, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie. Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani, pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Ocena bezpieczeństwa pod kątem zanieczyszczeń wirusowych: Standardowe środki stosowane w celu przeciwdziałania zakażeniom, wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z krwi i osocza ludzkiego, obejmują właściwy dobór dawców, badanie poszczególnych donacji oraz puli osocza na obecność swoistych markerów zakażenia oraz stosowanie procedur inaktywacji/usuwania wirusów na etapie produkcji. Mimo tego, stosując terapię przy użyciu środków farmaceutycznych produkowanych na bazie ludzkiej krwi lub osocza nie da się całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanych lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów. Wyżej wspomniane metody są uważane za skuteczne w stosunku do zapobiegania przenoszeniu wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz do takich wirusów bezotoczkowych jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV). Podjęte środki mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może mieć poważne skutki dla kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. anemia hemolityczna). Należy rozważyć szczepienie (zapalenie wątroby typu A i B) w przypadku pacjentów, którzy regularnie/okresowo otrzymują produkty FVIII/VWF wytworzone na bazie ludzkiego osocza.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję z użyciem Haemate P nie były prowadzone.

Choroba von Willebranda: Inaczej jest w przypadku choroby VWB z uwagi na jej dziedziczność autosomalną. Kobiety są w tym przypadku nawet bardziej narażone niż mężczyźni, z powodu występowania u nich dodatkowych krwawień powodujących ryzyko, jak menstruacja, ciąża, poród, urodzenie dziecka czy komplikacje ginekologiczne. Na podstawie doświadczeń gromadzonych po wprowadzeniu preparatu na rynek zaleca się substytucję VWF w leczeniu i profilaktyce silnych krwawień. Brak badań klinicznych dotyczących terapii substytucyjnej VWF u kobiet w ciąży lub karmiących.

Hemofilia A: Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet brak badań dotyczących stosowania VIII czynnika podczas ciąży i karmienia piersią. W związku z tym VWF i FVIII powinny być stosowane podczas ciąży i laktacji tylko jeżeli istnieją wyraźne wskazania. Haemate P nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Działania niepożądane: Poniższe dane na temat działań niepożądanych są oparte na doświadczeniach zebranych po wprowadzeniu produktu na rynek. Podczas leczenia Haemate P u młodzieży i dorosłych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości lub alergiczne, epizody zakrzepowo-zatorowe oraz gorączka. Ponadto u pacjentów może dojść do powstania inhibitorów FVIII i VWF. Działania niepożądane obserwowane bardzo rzadko (< 1/10 000): inhibicja czynnika VWF, gorączka, nadwrażliwość (reakcje alergiczne), zakrzepica, epizody zakrzepowo-zatorowe; częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): hiperwoleミア, hemoliza. Inhibicja czynnika FVIII u pacjentów uprzednio leczonych - niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), u pacjentów uprzednio nieleczonych: bardzo często: (≥ 1/10); częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. Opis wybranych reakcji niepożądanych: Jeśli niezbędne jest podawanie dużych dawek lub częste podawanie, lub gdy obecne są inhibitory lub w przypadku opieki przed- i pooperacyjnej, wszystkich pacjentów należy obserwować w kierunku hiperwolemii. Ponadto pacjentów z grupami krwi A, B i AB należy obserwować w kierunku objawów hemolizy wewnątrznaczyniowej i/lub zmniejszających się wartości hematokrytu. Bardzo rzadkie przypadki gorączki. Bardzo rzadko może wystąpić nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu iniekcji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywka uogólniona, ból głowy, skórny odczyn alergiczny (pokrzywka), spadek ciśnienia tętniczego, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą doprowadzić do ostrej anafilaksji (w tym wstrząsu). U pacjentów cierpiących na VWD, zwłaszcza typ 3 choroby, mogą bardzo rzadko pojawić się neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Objawem obecności inhibitorów jest niewystarczająca reakcja kliniczna. Przeciwciała wytrącają się i mogą pojawić się przy reakcjach anafilaktycznych. W związku z tym pacjenci, u których zaobserwowano reakcję anafilaktyczną powinni być poddani badaniu na obecność inhibitora. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii. Bardzo rzadko istnieje ryzyko epizodów zakrzepowych / zakrzepowo-zatorowych (z zatorowością płucną włącznie). U pacjentów otrzymujących produkty VWF utrzymujące się nadmierne poziomy FVIII:C w osoczu mogą zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowych. Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Haemate P. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, może się to objawiać jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii. Częstość, rodzaj i nasilenie reakcji niepożądanych u dzieci są porównywalne, jak u dorosłych. Nie zarejestrowano objawów przedawkowania VWF i FVIII. Jednakże nie można wykluczyć ryzyka zakrzepicy w przypadku zastosowania nadzwyczaj wysokich dawek, zwłaszcza produktów VWF zawierających FVIII w wysokim stężeniu.

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania patrz pkt. 6.6 ChPL.

Podmiot odpowiedzialny: CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring Str. 76, 35041 Marburg, Niemcy. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** 4699; 4700; 4701. przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy stosowany w lecznictwie zamkniętym L.z. **Uwaga:** Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z aktualną CHPL dostępną u przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego: CSL Behring sp. z o.o., ul. A. Branickiego 17, 02-972 Warszawa, tel.: +48 22 213 22 65, faks.: +48 22 213 22 69.

