

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII nominalno sadrži:  
1200 IU ljudskog von Willebrandovog faktora (VWF)  
500 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (FVIII)

Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII sadrži približno 120 IU/mL (1200 IU/10 mL) ljudskog von Willebrandovog faktora i 50 IU/mL (500 IU/10 mL) ljudskog koagulacijskog faktora VIII, nakon rekonstitucije sa 10 mL otapala, vode za injekciju.

Aktivnost (IU) von Willebrandovog faktora (VWF) se mjeri preko aktivnosti ristocetin kofaktora (VWF:RCo) u odnosu na međunarodni standard za koncentrat von Willebrandovog faktora (WHO). Specifična aktivnost Haemate je približno 5 do 17 IU VWF:RCo/mg proteina.

Aktivnost (IU) faktora VIII (FVIII) određena je upotrebom kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost Haemate je približno 2 - 6 IU FVIII/mg proteina.

Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII je proizveden iz plazme ljudskih davatelja.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Natrij:

Jedna bočica lijeka Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII sadrži 26 mg natrija u bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Prašak: bijele boje

Otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: bistra, bezbojna tekućina

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

*Von Willebrandova bolest (VWb)*

Profilaksa i liječenje krvarenja ili krvarenja kod kirurških zahvata, kada je liječenje samo s dezmopresinom (DDAVP) neučinkovito ili kontraindicirano.

*Hemofilija A (prirodni manjak faktora VIII)*

Profilaksa i liječenje krvarenja bolesnika s hemofilijom A (urođenog nedostatka faktora VIII).

Ovaj lijek može se primijeniti u liječenju stečenog manjka faktora VIII kao i u liječenju bolesnika s protutijelima na faktor VIII.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje vWb i hemofilije A treba nadgledati liječnik iskusan u liječenju poremećaja zgrušavanja.

##### **Doziranje**

Von Willebrandova bolest:

Važno je izračunati dozu pomoću navedenog broja IU VWF: RCo.

Općenito, 1 IU/kg VWF:RCo podiže razinu cirkulirajućeg VWF:RCo za 0,02 IU/mL (2%).

Potrebno je postići razinu VWF:RCo > 0,6 IU/mL (60%) i razinu FVIII:C > 0,4 IU/mL (40%).

Za postizanje hemostaze obično se preporuča 40 - 80IU/kg von Willebrandovog faktora (VWF:RCo) i 20 - 40IU FVIII:C/kg tjelesne težine.

Početna doza od 80 IU/kg von Willebrandovog faktora može biti potrebna naročito u bolesnika s tipom 3 von Willebrandove bolesti kod kojih održavanje adekvatne razine može zahtijevati veće doze u odnosu na druge tipove von Willebrandove bolesti.

Sprječavanje krvarenja u slučaju operacije ili teške traume:

Za sprječavanje jakog krvarenja tijekom ili nakon operacije, injiciranje treba započeti 1 do 2 sata prije operativnog zahvata.

Odgovarajuću dozu potrebno je ponoviti svakih 12 - 24 sata. Doza i trajanje liječenja ovise o kliničkom statusu bolesnika, vrsti i jačini krvarenja i razinama VWF:RCo i FVIII:C.

Kod upotrebe lijekova s von Willebrandovim faktorom koji sadrže FVIII liječnik treba znati da kontinuirano liječenje može izazvati prekomjeren porast FVIII:C.

Nakon 24 - 48 sati liječenja treba razmotriti mogućnost smanjenja doze i/ili produženje intervala između doza u svrhu izbjegavanja nekontroliranog porasta FVIII:C ili primjenu lijeka sa VWF koji sadrži nisku razinu FVIII.

*Pedijatrijska populacija*

Doziranje kod djece temelji se na tjelesnoj težini te se stoga uglavnom zasniva na istim smjernicama kao i kod odraslih. Učestalost davanja treba uvijek biti usmjerena na kliničku učinkovitost u pojedinačnom slučaju.

##### **Hemofilija A**

Praćenje liječenja

Za vrijeme trajanja liječenja preporuča se odgovarajuće / pravovremeno određivanje razine faktora VIII, kao smjernice za doziranje i učestalost ponavljanja infuzija. Odgovor na liječenje s FVIII može se razlikovati u pojedinih bolesnika, postizanjem različitog poluvijeka i oporavka.

Doziranje bazirano na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu kod pothranjenih ili pretilih bolesnika. Posebno u slučaju većih kirurških intervencija neophodno je precizno praćenje supstitucijske terapije analizom koagulacije (aktivnost faktora VIII u plazmi).

Bolesnike treba pratiti i s obzirom na razvoj inhibitora faktora VIII. Vidjeti dio 4.4.

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovisi o veličini nedostatka faktora VIII, mjestu i opsegu krvarenja i kliničkom statusu bolesnika.

Važno je izračunati dozu pomoću broja IU navedenih u FVIII: C

Broj jedinica primijenjenog faktora VIII izražava se u internacionalnim jedinicama (IU) koje su u skladu s trenutno važećim standardom koncentrata Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se bilo kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili radije u IU (prema internacionalnom standardu za faktor VIII u plazmi).

Jedna IU aktivnosti faktora VIII odgovara istoj količini faktora VIII u jednom mL normalne ljudske plazme.

*Liječenje po potrebi*

Izračunavanje potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom nalazu prema kojem 1 IU faktora VIII po kilogramu tjelesne težine povećava aktivnost plazmatskog faktora VIII za oko 2% (2 IU/dL) normalne aktivnosti. Potrebna doza određuje se upotrebom slijedeće formule:

$$\text{potrebne jedinice} = \text{tjelesna težina [kg]} \times \text{željeni porast faktora VIII [\% ili IU/dL]} \times 0,5$$

Potrebna količina i učestalost davanja trebaju uvijek biti usmjereni na kliničku učinkovitost u pojedinačnom slučaju.

U slučaju slijedećih hemoragijskih događaja aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (u % od normalnih vrijednosti ili IU/dL) unutar odgovarajućeg perioda. Slijedeća tablica može se upotrijebiti kao vodič za doziranje u slučaju epizoda krvarenja ili operacija:

Jačina krvarenja/ Vrsta operativnog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dL)	Učestalost doza (sati)/ Trajanje liječenja (dani)
Krvarenja		
početno krvarenje u zglobove, mišiće ili krvarenje u usnoj šupljini	20 - 40	Ponoviti svakih 12-24 sata (najmanje 1 dan), sve dok ne prestane krvarenje koje se osjeti kao bol ili se ne postigne zacjeljenje.
jače krvarenje u zglobove, mišiće ili hematoma	30 - 60	Ponoviti infuziju svakih 12-24 sata kroz 3-4 dana ili više sve dok bol ili akutna nemoć ne prođu.
po život-opasna krvarenja	60 - 100	Ponavljati infuziju svakih 8-24 sata do prestanka opasnosti
Operativni zahvati		

mali, uključujući ekstrakciju zuba	30 - 60	Svakih 24 sata (najmanje 1 dan) dok se ne postigne zacjeljenje.
veliki	80 – 100 (pre i post – operativno)	Ponavljati infuziju svakih 8-24 sata sve do adekvatnog zacjeljenja rane, zatim liječenje najmanje slijedećih 7 dana da bi se održala aktivnost faktora VIII na 30% - 60% (IU/dL).

#### *Profilaksa*

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII na kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana.

U nekim slučajevima, a posebno kod mlađih bolesnika, mogu biti neophodni kraći intervali između doza ili više doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka o kliničkim studijama o doziranju Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII u djece s hemofilijom A.

#### *Način primjene*

Za intravensku primjenu.

Potreban je oprez pri rukovanju ili primjeni lijeka.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Prije primjene rekonstituirani lijek treba zagrijati na sobnu ili tjelesnu temperaturu. Lijek treba injektirati polako u venu brzinom koja odgovara bolesniku. Lijek treba upotrijebiti odmah nakon prijenosa u štrcaljku.

U slučaju kada je potrebno dati veće količine faktora, to se može učiniti davanjem infuzije. U tu svrhu prenesite rekonstituirani lijek u odgovarajući infuzijski sistem.

Brzina injiciranja ili infuzije ne smije prijeći 4 mL u minuti. Potrebno je pratiti bolesnikovu neposrednu reakciju. Ukoliko se pojavi bilo kakva reakcija koja bi mogla biti povezana s davanjem Haemate P brzinu infuzije treba smanjiti ili prekinuti davanje s obzirom na kliničko stanje bolesnika (vidjeti također dio 4.4.).

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova potrebno je jasno zabilježiti naziv lijeka i broj serije primijenjenog lijeka.

#### Preosjetljivost

Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa nakon primjene lijeka Haemate P. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnike treba savjetovati da odmah prekinu primjenu lijeka i da se obrate svom liječniku. Bolesnike treba informirati o ranim znakovima reakcije preosjetljivosti koji uključuju koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka, potrebno je pridržavati se standardnih mjera zbrinjavanja stanja šoka.

Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII sadrži 26 mg natrija po bočici, što odgovara 1.3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **Von Willebrandova bolest**

Postoji rizik nastanka tromboze, uključujući plućnu emboliju, osobito kod bolesnika s poznatim kliničkim ili laboratorijskim faktorima rizika (npr. u perioperativnom razdoblju u kojem nije provedena trombopofilaksa, kod izostanka rane mobilizacije, kod pretilih bolesnika, predoziranja, karcinoma). Stoga kod rizičnih bolesnika treba pratiti pojavu ranih znakova tromboze. Profilaksu venske tromboembolije treba provesti u skladu s važećim preporukama.

Liječnik koji provodi liječenje treba znati da kontinuirano liječenje s lijekovima koji sadrže VWF može uzrokovati pretjerani porast FVIII:C. Potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike koji dobivaju lijekove s VWF koji sadrže FVIII da bi se izbjegao trajni pretjerani porast FVIII: C u plazmi što može povećati rizik od tromboze, a treba uzeti u obzir i mjere protiv tromboze.

Bolesnici s vWb, posebno oni s tipom 3 vWb, mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na VWF. Ako se ne postigne očekivana plazmatska aktivnost VWF:RCO ili ako krvarenje nije pod kontrolom primjenom odgovarajuće doze, potrebno je provesti odgovarajući test za dokazivanje prisutnosti inhibitora VWF. Kod bolesnika s visokom razinom inhibitora terapija može biti neučinkovita te se trebaju razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Bolesnicima s aktivnim krvarenjem preporuča se kao prva linija liječenja istovremena primjena lijeka s FVIII uz lijek s von Willebrandovim faktorom koji ima nizak sadržaj FVIII.

### ***Haemophilia A***

#### ***Inhibitori***

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) na faktor VIII je poznata komplikacija u liječenju pojedinaca s hemofilijom A. Inhibitori su uglavnom IgG imunoglobulini usmjereni protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII, a mjere se u Betesda jedinicama (BU) u mL plazme korištenjem modificiranog testa. Rizik razvoja protutijela povezan je s težinom bolesti kao i izlaganjem faktoru VIII. Rizik je najveći unutar prvih 50 dana davanja lijeka, ali se nastavlja tijekom cijelog života iako je rizik rijedak.

Klinički značaj razvoja inhibitora će ovisiti o titru inhibitora; niži titar inhibitora predstavlja manji rizik od nedovoljnog kliničkog odgovora nego viši titar.

U pravilu, svi bolesnici liječeni s lijekovima koji sadrže faktor VIII, moraju se pažljivo pratiti na razvoj inhibitora odgovarajućim kliničkim promatranjem i laboratorijskim testovima. Ako nisu postignute očekivane razine aktivnosti FVIII u plazmi ili krvarenje nije pod kontrolom uz odgovarajuće doze, potrebno je učiniti prikladan test kojim bi se odredilo prisustvo inhibitora FVIII. Liječenje s FVIII može biti neučinkovito u bolesnika s visokim razinama inhibitora te bi

trebalo uzeti u obzir druge mogućnosti liječenja. Zbrinjavanje takvih bolesnika trebaju odrediti liječnici s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom i inhibitorima FVIII.

#### Kardiovaskularni događaji

Kod bolesnika sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, nadomjesno liječenje sa FVIII može povećati kardiovaskularni rizik.

#### Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potrebno postaviti centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mjestu uvođenja katetera.

#### ***Sigurnost od virusa***

Standardne mjere za sprječavanje infekcije zbog upotrebe lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, testiranje individualnih donacija i pulova plazme na specifične markere zaraze te primjenu učinkovitih postupaka inaktivacije/uklanjanja virusa u postupku proizvodnje. Usprkos tome, kod primjene lijeka dobivenog iz ljudske krvi ili plazme, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prijenosa uzročnika zaraze. Isto se odnosi na nepoznate ili nove viruse i druge patogene uzročnike.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV) te za virus bez ovojnice, kao što je virus hepatitisa A (HAV).

Poduzete mjere mogu biti od ograničene vrijednosti za viruse bez ovojnice kao što je parvovirus B 19. Infekcija parvovirusom B 19 može biti opasna za trudnice (infekcija ploda) i za pojedince s imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (npr. hemolitička anemija).

Treba razmotriti mogućnost odgovarajućeg cijepljenja protiv hepatitisa A i B bolesnika koji redovito/ponavljano primaju lijekove (FVIII/VWF) dobivene iz ljudske plazme.

Strogo se preporuča kod svake primjene Haemate P zabilježiti naziv lijeka i broj serije kako bi se mogla utvrditi veza između bolesnika i serije lijeka.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Interakcije ljudskog VWF i faktora VIII sa ostalim lijekovima nisu poznate.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII.

#### ***Von Willebrandova bolest***

Kako se von Willebrandova bolest nasljeđuje autosomno, žene su zbog krvarenja tijekom menstruacije, trudnoće, poroda i ginekoloških komplikacija pod većim rizikom od muškaraca. Na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, za liječenje i prevenciju akutnih krvarenja može se preporučiti supstitucija VWF. Nisu dostupne kliničke studije supstitucijske terapije s VWF kod trudnica i dojilja.

#### ***Hemofilija A***

Zbog rijetke pojavnosti hemofilije A kod žena, nisu dostupna iskustva u vezi primjene faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja.

Stoga se tijekom trudnoće i dojenja VWF i FVIII trebaju koristiti samo ako su jasno indicirani te ako korist nadmašuje rizike primjene.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII nema utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Za mogući utjecaj nuspojava vidjeti dio 4.8.

#### 4.8. Nuspojave

Slijedeće nuspojave temelje se na postmarketinškom iskustvu.

##### Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom liječenja Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII kod odraslih i adolescenata moguće su sljedeće nuspojave:

Preosjetljivost ili alergijska reakcija, tromboembolijska događanja i vrućica. Nadalje bolesnici mogu razviti inhibitore na FVIII i VWF.

##### Tablični popis nuspojava

Tablica ispod je prikazana prema klasifikaciji organskih sustava po MedDRA-i.

Frekvencije su procijenjene prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10,000$ ), nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Hipervolemija Hemoliza Inhibicija VWF Inhibicija FVIII	Nije poznato Nije poznato Vrlo rijetko Manje često (PLB) Vrlo često (PNB)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrućica	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost (alergijske reakcije)	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	Tromboza Tromboembolijska događanja	Vrlo rijetko Vrlo rijetko

• Učestalost se temelji na ispitivanjima svih lijekova koji sadrže FVIII i koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PLB= prethodno liječeni bolesnici, PNB= prethodno neliječeni bolesnici

##### Opis odabranih nuspojava

- *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Kad su potrebne velike ili učestale doze ili kad su prisutni inhibitori ili je potrebna pre- i postoperativna njega, kod svih bolesnika treba nadzirati pojavu znakova hipervolemije. Osim toga, kod bolesnika s krvnom grupom A, B i AB treba nadzirati pojavu znakova intravaskularne hemolize i/ili smanjenja vrijednosti hematokrita.

- *Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene*

U vrlo rijetkim slučajevima primijećena je pojava vrućice.

- *Poremećaji imunološkog sustava*

Veoma rijetko primijećena je preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i pečenje na mjestu primjene infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, osip, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, svrbež, povraćanje i piskanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

#### ***von Willebrandova bolest***

- Poremećaji krvi i limfnog sustava

Kod bolesnika koji imaju vWb, posebice bolesnici s tipom 3 bolesti, može vrlo rijetko doći do pojave neutralizirajućih protutijela (inhibitora) na VWF. Nastanak inhibitora se očituje nedovoljnim kliničkim odgovorom. Takva protutijela precipitiraju i mogu se pojaviti istodobno s anafilaktičkom reakcijom. Zbog navedenog, bolesnike s anafilaktičkom reakcijom treba testirati na prisutnost inhibitora.

U slučaju navedenog preporučuje se kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

- Poremećaji krvožilnog sustava

Vrlo rijetko postoji rizik od tromboze/tromboembolijskih događanja (uključujući plućnu emboliju).

Kod bolesnika koji primaju lijekove s VWF, trajno prekomjerno povećanje plazmatske razine FVIII:C može povećati rizik od tromboze (vidjeti također dio 4.4).

#### ***Hemofilija A***

- Poremećaji krvi i limfnog sustava

Razvoj neutralizirajućih protutijela (inhibitora) može se pojaviti u bolesnika s hemofilijom A liječenih faktorom VIII, uključujući Haemate P. Ukoliko se pojave takvi inhibitori to se može očitovati nedovoljnim kliničkim odgovorom. U takvim slučajevima preporuča se kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Djeca mogu **vrlo često** razviti inhibitore na faktor VIII ako nisu prethodno liječena lijekovima koji sadrže faktor VIII (također vidjeti dio 4.4.), a manje često ako su bolesnici prethodno liječeni (više od 150 dana) s lijekom koji sadrži faktor VIII.

U vezi sigurnosti u odnosu na prijenosive agense vidjeti dio 4.4.



### Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i ozbiljnost nuspojava kod djece očekuje se da će biti iste kao i kod odraslih osoba.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9. Predoziranje**

Nisu prijavljeni znaci predoziranja s VWF i FVIII. Ipak, u slučaju primjene izuzetno visokih doza, ne može se isključiti rizik tromboze, pogotovo kod lijekova s VWF koji imaju visok sadržaj FVIII.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, faktori zgrušavanja krvi  
ATK oznaka: B02BD06

#### *von Willebrandov faktor*

Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII se ponaša na isti način kao i endogeni VWF.

Osim uloge zaštitnog proteina faktora VIII, von Willebrandov faktor posreduje i u adheziji trombocita na mjestu oštećenja krvne žile i igra glavnu ulogu u agregaciji trombocita.

Primjena VWF omogućuje korekciju poremećaja hemostaze izražene u bolesnika s nedostatkom VWF (von Willebrandova bolest) na dvije razine:

- VWF ponovno uspostavlja adheziju trombocita na subendotel krvne žile na mjestu njezinog oštećenja (jer se veže na subendotel krvne žile i membranu trombocita), omogućujući primarnu hemostazu što je vidljivo skraćanjem vremena krvarenja. Učinak nastaje trenutno, a poznato je da u velikoj mjeri ovisi o visokom sadržaju multimera VWF velike molekularne težine.
- VWF izaziva odgođenu korekciju pridruženog nedostatka FVIII. Kada se daje u venu VWF se veže za endogeni FVIII (koji se normalno stvara u bolesnika) kojeg stabilizira i time sprječava njegovu brzu razgradnju.  
Zbog toga se primjenom čistog VWF (lijek sa VWF koji sadrži nisku razinu FVIII) uspostavlja normalna razina FVIII:C kao sekundarni učinak nakon prve infuzije.

Davanjem lijeka s VWF koji sadrži FVIII:C, uspostavlja se normalna razina FVIII:C odmah nakon prve infuzije.

#### *Faktor VIII*

Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII se ponaša na isti način kao i endogeni FVIII.

Kompleks FVIII/von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandova faktora) s različitim fiziološkim funkcijama. Nakon davanja infuzije bolesniku s hemofilijom, faktor VIII se u cirkulaciji veže za von Willebrandov faktor.

Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor aktiviranog faktora IX ubrzavajući konverziju faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Nakon toga trombin pretvara fibrinogen u fibrin i ugrušak se može formirati.

Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi zbog smanjene razine faktora VIII i rezultira obilnim krvarenjem u zglobove, mišiće i unutrašnje organe, bilo spontano ili kao rezultat slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnim liječenjem povećava se razina faktora VIII u plazmi omogućujući privremenu korekciju nedostatka faktora VIII i sklonostima krvarenju.

Napomena: Godišnja stopa krvarenja (annualized bleeding rate, ABR) nije usporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### *von Willebrandov faktor*

Farmakokinetika Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII procijenjena je u 28 pacijenata s vWb [tip 1 n=10; tip 2A n=10; tip 2M n=1; tip 3 n=7] u stanju kad nema krvarenja. Srednja vrijednost završnog poluvremena života VWF:RCo (model s dva odjeljka) bila je 9,9 sati (raspon: 2,8 do 51,1 sati). Srednja vrijednost početnog poluvremena bila je 1,47 sati (raspon: 0,28 do 13,86 sati). Srednja vrijednost in vivo obnove aktivnosti VWF:RCo bila je 1,9 (IU/dL)/(IU/kg) [raspon 0,6 do 4,5 (IU/dL)/IU/kg]. Srednja vrijednost površine ispod krivulje eliminacije lijeka (eng. area under curve – AUC) bila je 1664 IU/dL\*h (raspon 142 do 3846 IU/dL\*h), srednje vrijeme zadržavanja (eng. mean residence time – MRT) bilo je 13,7 sati (raspon 3,0 do 44,6 sati) i srednji klirens 4,81 mL/kg/h (raspon 2,08 do 53,0 mL/kg/h).

Najviše vrijednosti razine VWF obično se pojave 50 minuta nakon injiciranja.

### *Faktor VIII*

Nakon intravenske injekcije dolazi do brzog povećanja plazmatske aktivnosti FVIII (FVIII:C) praćenog brzim smanjenjem aktivnosti nakon čega slijedi polaganije smanjenje aktivnosti. Ispitivanja na pacijentima s hemofilijom A pokazala su srednju vrijednost poluvremena života od 12,6 sati (raspon 5,0 do 27,7 sati). Postignuta je sveukupna srednja vrijednost in vivo oporavka faktora VIII od 1,73 IU/dL na IU/kg (raspon 0,5 do 4,13). U jednoj studiji, srednje vrijeme zadržavanja (MRT) bilo je 19,0 sati (raspon 14,8 do 40,0 sati), srednja vrijednost površine ispod krivulje eliminacije lijeka (AUC) bila je 36,1 (%\* sati)/ (IU/kg) (raspon 14,8 do 72,4 (%\* sati)/(IU kg), srednji klirens 2,8 mL/h/kg (raspon 1,4 do 6,7 mL/h/kg).

Vršna vrijednost FVIII pojavljuje se između 1 i 1,5h nakon injiciranja.

### Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka u bolesnika mlađih od 12 godina.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII sadrži faktor VIII i von Willebrandov faktor kao aktivne sastojke koji su dobiveni iz ljudske plazme i ponašaju se kao endogeni sastojci plazme. Primjena pojedinačnih doza Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII različitim životinjskim vrstama nije pokazala toksični učinak. Nije bilo moguće prikladno izvesti predklinička ispitivanja s ponavljajućim dozama na konvencionalnim životinjskim modelima (kronična toksičnost, kancerogenost i mutagenost) zbog razvoja protutijela nakon davanja heterolognih ljudskih proteina.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

albumin, ljudski  
aminoacetatna kiselina  
natrijev klorid  
natrijev citrat  
natrijev hidroksid ili kloridna kiselina (u malim količinama za podešavanje pH)

Priloženo otapalo: 10 mL vode za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i otapalima osim onih navedenih u odjeljku 6.1.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

Dokazana je fizičko-kemijska stabilnost nakon rekonstitucije u trajanju od 8 sati na sobnoj temperaturi (maksimalno +25 °C).

S mikrobiološkog stanovišta i s obzirom da Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII ne sadrži konzervans, rekonstituirani lijek treba odmah upotrijebiti, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/otapanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije.

Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja rekonstituiranog lijeka odgovornost su korisnika.

Lijek treba upotrijebiti odmah nakon prijenosa u štrcaljku.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati Haemate P na temperaturi iznad 25 °C.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

*Unutarnji spremnici*

*Bočica s praškom:*

Injekcijska bočica od bezbojnog, lijevanog stakla tipa II (Ph. Eur.) zabrtvljena gumenim infuzijskim čepom (bez lateksa), plastičnim diskom i aluminijskim zatvaračem.

*Bočica s otapalom (za vodu za injekcije):*

Injekcijska bočica od cijevnog bezbojnog stakla tipa I (Ph.Eur.) s obrađenim unutrašnjim površinama, zabrtvljena gumenim infuzijskim čepom (bez lateksa), plastičnim diskom i aluminijskim zatvaračem.

### **Pakiranje**

Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII

1 bočica s praškom

1 bočica s 10 mL vode za injekcije

1 sustav za prijenos s filtrom 20/20


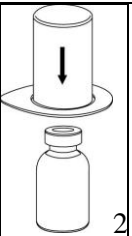
## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**


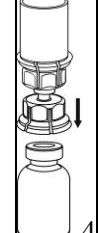



### **Opće upute:**

- Nakon rekonstitucije lijeka i filtracije kroz šiljak filtera koji dolazi uz proizvod, otopina treba biti bistra ili blago opalescentna. Nakon filtriranja/prijenosa (pogledati u nastavku), rekonstituirani lijek treba vizualno pregledati prije primjene zbog čestica i promjene boje. Nije neuobičajeno da zaostane nekoliko pahuljica ili čestica iako su pažljivo slijeđene upute o postupku rekonstitucije. Filtar koji se nalazi u Mix2Vial sustavu u potpunosti uklanja te čestice. Filtracija ne utječe na računanje doze. Nemojte upotrijebiti vidljivo zamućenu otopinu ili otopinu koja i dalje sadrži pahuljice ili čestice nakon filtracije.
- Rekonstitucija i prijenos moraju se provesti u aseptičnim uvjetima.

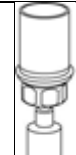
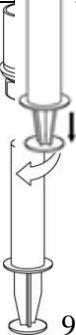
### **Rekonstitucija:**

Otapalo prije rekonstitucije treba doseći sobnu temperaturu, na način da se bočice ostave na sobnoj temperaturi oko sat vremena ili držanjem u ruci nekoliko minuta. Bočice se ne smiju izlagati direktnom izvoru topline. Bočice ne smiju doseći temperaturu veću od tjelesne (37°C). Osigurajte da su uklonjeni zatvarači s bočice s praškom i s otapalom i da su površine gumenih čepova obrisane antiseptičnom otopinom i ostavljene da se osuše prije otvaranja Mix2Vial paketa.

 <p>1</p>	1. Otvorite Mix2Vial pakiranje tako da odlijepite poklopac. <b>Nemojte</b> vaditi Mix2Vial sustav iz blistera (pakiranja)!
 <p>2</p>	2. Postavite <b>bočicu s otapalom</b> na ravnu i čistu površinu i čvrsto držite bočicu. Uzmite Mix2Vial sustav zajedno s blisterom i gurnite šiljak <b>plavog</b> nastavka sustava <b>ravno prema dolje</b> kroz gumeni čep bočice s otapalom.

		3	<p>3. Pažljivo uklonite blister s Mix2Vial sustava, držeći ga za rub i vukući ga <b>okomito</b> prema gore. Pazite da povučete samo blister, a ne i Mix2Vial sustav.</p>
		4	<p>4. Postavite bočicu s lijekom na ravnu i čvrstu površinu. Okrenite naopačke bočicu s otapalom zajedno s pričvršćenim Mix2Vial sustavom i gurnite šiljak prozirnog nastavka sustava <b>ravno prema dolje</b> kroz gumeni čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski poteći u bočicu s lijekom.</p>
		5	<p>5. Jednom rukom primite dio Mix2Vial sustava s lijekom, a drugom rukom primite dio s otapalom i odvijte sustav u dva dijela, pažljivo da bi se izbjeglo pretjerano stvaranje pjene pri rekonstituciji lijeka. Uklonite bočicu s otapalom s pričvršćenim plavim Mix2Vial nastavkom.</p>
		6	<p>6. Nježno okrećite bočicu s lijekom s pričvršćenim prozirnim nastavkom dok se prašak potpuno ne rastopi. Nemojte mućkati bočicu.</p>
		7	<p>7. Navucite zrak u praznu, sterilnu štrcaljku. Postavite bočicu s lijekom uspravno i spojite štrcaljku na za to predviđeni «Luer Lock» otvor Mix2Vial sustava. Istisnite zrak u bočicu s lijekom.</p>

**Prijenos i primjena:**

	8. Okrenite sustav naopačke držeći potisnutim klip štrcaljke i navucite otopinu u štrcaljku polako vukući klip prema dolje.
	9. Nakon prijenesa otopine u štrcaljku, čvrsto primite cilindar štrcaljke (držeći klip štrcaljke okrenutim prema dolje) i odvojite prozirni nastavak Mix2Vial sustava od štrcaljke.

Za injiciranje Haemate P 1200 IU VWF/500 IU FVIII preporuča se upotreba jednokratnih plastičnih štrcaljki obzirom da površine brušenog stakla staklenih štrcaljki pokazuju tendenciju lijepljenja otopina ove vrste.

Otopinu primijenite polako u venu (vidjeti dio 4.2.) vodeći računa da krv ne uđe u štrcaljku napunjenu lijekom.

Sav neiskorišteni lijek i otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH  
Emil von Behring-Str.76  
35041 Marburg  
Njemačka

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-533693582

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

09. rujan 2004./28. listopada 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Travanj, 2020.