

1. A GYÓGYSZER NEVE

Haemate P 1200 NE VWF/500 NE FVIII por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

Haemate P 2400 NE VWF/1000 NE FVIII por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg névleges tartalma:

500/1000 NE* humán VIII.** alvadási faktor (FVIII)

1200/2400 NE*** humán von Willebrand faktor** (VWF).

A 10 ml oldószerrel történő feloldást követően a Haemate P 1200 NE VWF/500 NE FVIII oldat 50 NE/ml VIII. faktort és 120 NE/ml VW faktort tartalmaz.

A 15 ml oldószerrel történő feloldást követően a Haemate P 2400 NE VWF/1000 NE FVIII oldat 66,6 NE/ml VIII. faktort és 160 NE/ml VW faktort tartalmaz.

A VIII. faktor (FVIII)-aktivitást (NE) az Európai Gyógyszerkönyv szerint kromogén szubsztrátos módszerrel határozzák meg. A Haemate P specifikus aktivitása megközelítőleg 2-6 NE FVIII/mg fehérje.

A VWF-aktivitást (NE) a risztocetin-kofaktor aktivitásnak (VWF:RCo) megfelelően mérjük, összehasonlítva a von Willebrand faktor koncentrációjára vonatkozó nemzetközi standarddal (WHO). A Haemate P specifikus VWF aktivitása megközelítőleg 5-17 NE VWF:RCo/mg fehérje.

A Haemate P-t humán donorok plazmájából állítják elő.

Ismert hatású segédanyag:

A Haemate P 1200 NE VWF/500 NE FVIII hozzávetőlegesen 113 mmol/l (2,6 mg/ml) nátriumot tartalmaz.

A Haemate P 2400 NE VWF/1000 NE FVIII hozzávetőlegesen 150 mmol/l (3,5 mg/ml) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz

Fehér por és tiszta, színtelen oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Von Willebrand-betegség (VWB)

Vérzés megelőzésére, kezelésére, amikor a dezmozpresszin (DDAVP) egyedüli alkalmazása nem hatásos vagy ellenjavallt.

Haemophilia A (öröklött VIII. faktorhiány)

Vérzés megelőzésére és kezelésére haemophilia A-ban szenvedő betegeknél.

A készítmény alkalmazható szerzett VIII. faktorhiány kezelésére és VIII. faktor elleni antitestekkel rendelkező betegek kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A von Willebrand-betegség és a haemophilia A kezelését a haemophiliás betegek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell végezni.

Adagolás

von Willebrand-betegség:

Fontos: a dózist a VWF:RCo NE-gel kell számolni.

Általában 1 NE/testtömeg-kilogramm VWF:RCo a plazma VWF:RCo szintjét 0,02 NE/ml-rel (2%) emeli.

A klinikai indikációk többségében a 0,6 NE/ml (60%) VWF:RCo-aktivitásnál és a 0,4 NE (40%) FVIII:C-aktivitásnál nagyobb plazmaszintek megfelelő haemostasist biztosítanak.

A vérzés megszüntetéséhez általában testtömeg-kilogrammonként 40-80 NE von Willebrand faktor (VWF:RCo) és 20-40 NE FVIII:C szükséges.

A 3. típusú von Willebrand-betegség kezeléséhez szükséges kezdeti adag 80 NE/ttkg is lehet, mivel a megfelelő faktorszint fenntartásához nagyobb dózis szükséges, mint a más típusú von Willebrand-betegségben.

Műtéti vagy súlyos traumás vérzések megelőzése:

A műtét alatti vagy utáni vérzések megelőzésére a készítményt a műtét megkezdése előtt 1 vagy 2 órával célszerű beadni.

A megfelelő adagot 12-24 óránként ismételten be kell adni. Az adag és az alkalmazás ideje a beteg állapotától, a vérzés súlyosságától és típusától, valamint az elért VWF:RCo- és FVIII:C-aktivitástól függ.

A VIII. faktor-tartalmú von Willebrand faktor-készítmény alkalmazásakor a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie, hogy a folyamatos hosszú távú kezelés a FVIII:C-szint kívánatosnál nagyobb mértékű emelkedését okozhatja. A kezelés kezdete után 24-48 órával a FVIII:C-szint kontrollálatlan emelkedésének elkerülése érdekében csökkenteni kell az adagot és/vagy növelni kell a beadások között eltelt időt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél a fenti ajánlásnak megfelelően, a testtömeget alapul véve kell meghatározni a szükséges adagot. Az alkalmazás gyakoriságát minden betegnél a klinikai hatékonyság határozza meg.

Haemophilia A

A kezelés monitorozása

A kezelés időtartama alatt a beadandó adagra és az ismételt injekciók gyakoriságára vonatkozó iránymutatáshoz javasolt a VIII. faktorszint megfelelő meghatározása. Az egyes betegek eltérő választ adhatnak a VIII. faktorra, különböző felezési időket és hasznosulást mutatva. A testtömegegen alapuló adag módosítására lehet szükség alacsony testsúlyú vagy túlsúlyos betegeknél. Különösen nagyobb műtéti beavatkozásoknál elengedhetetlen a szubsztitúciós terápia precíz monitorozása véralvadási teszttel (plazma VIII. faktor-aktivitás).

A betegeket ellenőrizni kell VIII. faktor-inhibitorok kialakulására. Lásd a 4.4 pontot is.

A dózis és a szubsztitúciós kezelés ideje a VIII. faktor hiányának súlyosságától, a vérzés helyétől és kiterjedésétől valamint a beteg állapotától függ.

Fontos: a dózist a FVIII:C NE-gel kell számolni.

Az alkalmazásra kerülő VIII. faktor mennyiségét nemzetközi egységben (NE) fejezik ki, ami a WHO koncentrációs standardján alapul. A plazmában lévő VIII. faktor aktivitása százalékban (a normál humán plazmához viszonyítva) vagy inkább NE-ben (a plazmában lévő VIII. faktor nemzetközi standardjára vonatkoztatva) fejezhető ki.

Egy egység VIII. faktor-aktivitás megfelel a normál humán plazma 1 ml-ében lévő VIII. faktor aktivitásának.

Igény szerinti kezelés

A szükséges VIII. faktor mennyiségének kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapszik, hogy a testtömeg-kilogrammonként adott 1 NE VIII. faktor a plazma VIII. faktor aktivitását kb. 2%-kal (2 NE/dl) emeli. A szükséges mennyiséget az alábbi képlettel lehet meghatározni:

Szükséges mennyiség = testtömeg (kg) × kívánatos VIII. faktor-emelkedés (% vagy NE/dl) × 0,5.

A beadandó mennyiséget és a gyakoriságot mindig az egyéni esetben megfigyelt klinikai hatékonyság szabja meg.

Az alábbi vérzéses epizódok esetén a megadott időtartamon belül a plazma VIII. faktor szintje nem csökkenhet a (a normálérték %-ában) megadott érték alá. Az alábbi táblázat adagolási útmutatóként alkalmazható vérzéses esetekben és műtéteknél:

Vérzés mértéke / sebészeti beavatkozás típusa	A szükséges VIII. faktorszint (% vagy NE/dl)	Adagolás gyakorisága (órák) / A kezelés időtartama (napok)
Vérzés		
Kisebb vérzések: Izomvérzés, vagy szájüregvérzés	20-40	12-24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napos kezelés, a vérzés (fájdalom) megszűnéséig, vagy a teljes gyógyulásig.
Nagyobb vérzések: Izomvérzések, vagy vérömlenyek	30-60	3-4 vagy több napig 12-24 óránként kell ismételni az infúziót, amíg a fájdalom meg nem szűnik.
Életveszélyes vérzések	60-100	8-24 óránként ismételni kell az infúziót a veszély megszűntéig
Sebészeti beavatkozások		
Kis műtétek Fogeltávolítás	30-60	24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napos kezelés a teljes gyógyulásig.
Nagy műtétek	80-100 pre- és postoperatív	8-tól 24 óránként ismételni kell az infúziót a teljes sebgyógyulásig, majd további 7 napig a VIII. faktor aktivitását 30-60%-on kell tartani.

Profilaxis

Súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek tartós profilaxisánál 2-3 napos időközökben 20-40 NE VIII. faktort kell alkalmazni testtömeg-kilogrammonként. Bizonyos esetekben, pl. fiatalabb betegeknél, indokolt lehet a gyakoribb adagolás vagy a nagyobb dózis.

Gyermekek és serdülők

A Haemate P gyermekeknél alkalmazandó adagjának meghatározására klinikai vizsgálat nem történt.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A készítményt a 6.6 pont előírásainak megfelelően kell feloldani. Alkalmazás előtt szoba- vagy

testhőmérsékletre kell melegíteni az injekciós oldatot. Intravénásan kell beadni, lassan, olyan sebességgel, ami a betegnek kényelmes. A fecskendőbe felszívott készítményt haladéktalanul be kell adni.

Nagyobb mennyiségű faktort infúzióként célszerű beadni. A feloldott készítményt megfelelő infúziós rendszerbe kell juttatni.

Az injekció vagy az infúzió beadási sebessége ne haladja meg 4 ml/perc értéket. Beadás alatt a beteg reakcióit figyelemmel kell kísérni. Amennyiben a Haemate P beadásával kapcsolatba hozható mellékhatás lép fel, a beadás sebességét csökkenteni kell, vagy be kell fejezni az infúziót (lásd 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomon követhetőség

A biológiai gyógyszerek nyomon követhetőségének javítása érdekében a beadott gyógyszer nevét és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Túlérzékenység

Allergiás típusú túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak. Amennyiben túlérzékenységi tünetek jelentkeznek, azt kell tanácsolni a betegeknek, hogy azonnal hagyják abba a gyógyszer adagolását és vegyék fel a kapcsolatot a kezelőorvosukkal. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről, köztük a csalánkiütésről, generalizált urticariáról, nehézlégzésről, légszomjról, hypotenzióról és anaphylaxiáról.

Shock esetén a shock kezelésére vonatkozó korszerű irányelveket kell alkalmazni.

A Haemate P 1200 NE VWF/500 NE FVIII 26 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami felnőtteknél megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,3%-ának.

A Haemate P 2400 NE VWF/1000 NE FVIII 52,5 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami felnőtteknél megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,6%-ának.

Von Willebrand-betegség

Thromboemboliás szövődmények, beleértve a tüdőembóliát is, kialakulásának kockázata fennáll, különösen azoknál a betegeknél, akiknél klinikai vagy laboratóriumi kockázati tényezők (pl. tromboprofilaxis nélküli perioperatív periódusok, korai mobilizálás elmaradása, elhízás, túladagolás, carcinoma) állnak fenn. Ennek megfelelően, az ilyen betegeket folyamatosan ellenőrizni kell a thrombosis tüneteinek megjelenésére. Vénás thromboembolia-profilaxist az érvényes ajánlásoknak megfelelően kell végezni

A von Willebrand faktor (VWF)-készítmény alkalmazásakor a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie, hogy a folyamatos kezelés a FVIII:C-szint kívánatosnál nagyobb mértékű emelkedését okozhatja. A FVIII-tartalmú VWF-készítménnyel kezelt betegek VIII. faktor-aktivitását folyamatosan ellenőrizni kell, hogy elkerüljük a FVIII:C-aktivitás nagymértékű növekedését, ami a thromboemboliás szövődmények kockázatát emeli, és antitrombotikus kezelés szükségességét indokolhatja.

Von Willebrand-betegségben, különösen a 3. típusban, VWF elleni antitestek (inhibitor) alakulhatnak ki. Amennyiben a várt plazma VWF:RCo-aktivitás-szint nem alakult ki, vagy a vérzést nem csillapította megfelelően a beadott mennyiség, vizsgálatot kell végezni VWF-inhibitor jelenlétére. A

magas inhibitor szinttel rendelkező betegeknél a kezelés nem elég hatásos és egyéb terápiás lehetőségeket kell megfontolni.

Haemophilia A

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII. faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII. faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG-immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejezik ki. Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII. faktor expozíciójával arányos. Ez a kockázat a VIII. faktor-kezelés első 50 napjában a legnagyobb, de egész életen át fennállhat, bár ennek veszélye nem gyakori.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ, a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, minden VIII. véralvadási faktorkészítménnyel kezelt betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal gondosan ellenőrizni kell az inhibitorok kialakulását. Ha a plazmában a várt VIII. faktoraktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII. faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitor szintű betegeknél a VIII. faktor-kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII. faktor-inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

Cardiovascularis események

A VIII. faktoralapú végzett substitúciós kezelés a cardiovascularis rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél növelheti a szív- és érrendszeri kockázatot.

A katéter alkalmazásával kapcsolatos szövődmények

Ha centrális vénás katéterre (CVAD) van szükség, a CVAD alkalmazásával kapcsolatos szövődmények kockázatát, köztük a lokális fertőzések, a bacteraemia és a kanül helyén kialakuló thrombosis, figyelembe kell venni.

Vírusbiztonság

A humán vérből vagy plazmából előállított gyógyszerkészítmények alkalmazásából származó infekciók megelőzésére szigorú rendszabályokat alkalmaznak a donorok kiválasztásánál, az egyedi plazmaadományok és a plazmakeverékek fertőzést okozó specifikus markereinek ellenőrzésére, beleértve a gyártás folyamán alkalmazott hatékony vírusinaktiváló és víruseltávolító lépéseket is. Ennek ellenére, a humán vérből vagy plazmából előállított gyógyszerek alkalmazása esetén, nem zárható ki teljesen a fertőző ágensek átvitele. Ez vonatkozik ismeretlen vagy újonnan felbukkanó vírusokra és egyéb kórokozókra is.

Az alkalmazott eljárások hatásosnak minősülnek a burokkal rendelkező vírusokkal szemben, mint például a humán immundeficiencia vírus (HIV), hepatitis B vírus (HBV), hepatitis C vírus (HCV) és a burokkal nem rendelkező hepatitis A vírussal (HAV) szemben is.

Az alkalmazott eljárások korlátozott hatékonysággal rendelkezhetnek egyéb burokkal nem rendelkező vírusok ellen, mint például a parvovírus B19.

A parvovírus B19 fertőzés leginkább a terhes nőkre (a magzat fertőződése miatt) és azokra a betegekre veszélyes, akik immunhiányban vagy fokozott erythropoesisben (pl. haemolyticus anaemia) szenvednek.

Humán plazma eredetű VIII. faktor/VWF-készítménnyel rendszeresen vagy ismételten kezelt betegeknél meg kell fontolni a megfelelő védőoltások (hepatitis A és B) adását.

A betegek érdekében ajánlott, amennyiben lehetséges, hogy az alkalmazott Haemate P-készítmény gyártási számát rögzítsék, hogy szükség esetén a beteg és a gyártási tétel közötti kapcsolat visszakereshető legyen.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A VWF és a VIII. faktor, valamint egyéb gyógyszerek között interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Haemate P-vel reprodukciós állatkísérleteket még nem végeztek.

Von Willebrand-betegség

A von Willebrand-betegség autoszomálishan öröklődik. A nők sokkal többször érintettek, mint a férfiak, a menstruációból, terhességből, szülésből és nőgyógyászati komplikációkból eredő további vérzési kockázat miatt. Posztmarketing tapasztalatok szerint a VWF-tartalmú készítménnyel végzett szubsztitúció mind az akut vérzés megelőzésére, mind a kezelésére javasolható. Klinikai vizsgálatokat VWF szubsztitúciós kezeléssel terhes, illetve szoptató anyáknál mostanáig nem végeztek.

Haemophilia A

Mivel a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, a VIII. faktor terhesség és szoptatás alatti használatával kapcsolatos tapasztalatok nem állnak rendelkezésre.

Ezért a VW faktort és VIII. faktort terhesség vagy szoptatás alatt csak egyértelmű indikáció esetén lehet alkalmazni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Haemate P nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi mellékhatások posztmarketing tapasztalatokon alapulnak.

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek és serdülők Haemate P-vel végzett kezelése alatt az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő: Túlérzékenységi vagy allergiás reakciók, thromboemboliás események, lázas állapot. Továbbá a betegekben VIII. faktor- és VW faktor-inhibitorok is megjelenhetnek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a mellékhatásokat a MedDRA szervrendszerek szerinti besorolás alapján részletezi.

A gyakoriságot a következő megállapodás alapján értékelték: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

MedDRA szerinti szervrendszer osztályozás	Mellékhatások	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Hypervolaemia Haemolysis von Willebrand faktor gátlása VIII. faktor gátlása (inhibitorok)	Nem ismert Nem ismert Nagyon ritka Nem gyakori (PTP)* Nagyon gyakori (PUP)*
Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Nagyon ritka

Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (allergiás reakciók)	Nagyon ritka
Érbetegségek és tünetek	Thrombosis	Nagyon ritka
	Thromboemboliás események	Nagyon ritka

* A gyakoriság az összes VIII. faktorkészítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek

A kiválasztott mellékhatások ismertetése

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagy dózis vagy gyakori adás esetén, illetve inhibitorok jelenlétében vagy a perioperatív időszakban a betegnél figyelni kell a hypervolaemia tüneteit. Továbbá az A, B és AB vércsoportba tartozó betegeket ellenőrizni kell az intravascularis haemolysis és/vagy a hematokrit-érték csökkenése tekintetében.

Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon ritkán láz előfordult.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Túlérzékenység vagy allergiás reakciók (mint angiooedema, viszketés, égő, csípő érzés a beadás helyén, hidegrázás, kipirulás, generalizált urticaria, fejfájás, csalánkiütés, hypotensio, bággyadság, hányinger, nyugtalanság, tachycardia, mellkasi szorító érzés, bizsergés, hányás, zihálás) ritkán előfordultak, néhány esetben anaphylaxia (beleértve a shockot) is kialakult.

Von Willebrand-betegség

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A von Willebrand-betegeknél, különösen 3. típusban, ritkán kialakulhatnak a VW faktort semlegesítő ellenanyagok (inhibitorok). Az inhibitorok jelenléte, a nem kielégítő klinikai válaszként nyilvánul meg. Ezek precipitáló ellenanyagok és egyidejűleg anaphylaxiás reakciókat is okozhatnak. Ezért azoknál a betegeknél, akiknél anaphylaxiás reakciókat észlelnek, meg kell vizsgálni az inhibitor jelenlétét.

Minden ilyen esetben ajánlott kapcsolatba lépni a speciális haemophilia központtal.

Érbetegségek és tünetek

Nagyon ritkán a thromboticus/thromboemboliás szövődmények (beleértve a tüdőembóliát) kialakulásának kockázata fennáll.

A VWF-készítmény alkalmazásakor a FVIII:C-szint nagymértékű emelkedése a thromboemboliás szövődmények kockázatának növekedését okozhatja (lásd 4.4 pontot is).

Haemophilia A

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

VIII. faktorról – így például Haemate P-vel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése, ez az állapot, elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A fertőző ágensek átvitelével kapcsolatos biztonságossági információk a 4.4 pontban találhatóak.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága várhatóan ugyanaz, mint felnőtteknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A VWF és a FVIII túlادagolásával kapcsolatos mellékhatás nem ismeretes. Azonban a thrombosis kockázata nem zárható ki FVIII-tartalmú VWF-készítmény extrém nagy dózisban való alkalmazásánál a magas FVIII-tartalom miatt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzés ellenes szerek/véralvadási faktorok, von Willebrand faktor és VIII. faktor kombinációja.

ATC kód: B02B D06

Von Willebrand faktor

A Haemate P az endogén VW faktorraal azonosan viselkedik.

A von Willebrand faktor a VIII. faktor védőfehérjéje, közvetít a sérült vascularis subendothelhez történő thrombocytá-adhézióban és meghatározó a szerepe a thrombocytá-aggregációban.

A VWF alkalmazása a VWF-hiányos (VWD) betegek vérzési rendellenességeit két helyen korrigálja:

- A VWF újraindítja a vérlemezkék adhézióját a vascularis subendothelhez a sérülés helyén (kapcsolódik a vascularis subendothelhez és a vérlemezke membránjához), ezzel biztosítja az elsődleges vérzéscsillapítást, amit a rövidülő vérzési idő jelez. Ez a hatás azonnal jelentkezik, és ismert, hogy nagymértékben függ a nagy molekulású VWF-multimerek mennyiségétől.
- A VWF késleltetve korrigálja a járulékos VIII. faktorhiányt. Az intravénásan beadott VWF kapcsolódik az endogén VIII. faktorrahoz (a beteg szervezete által termelt VIII. faktor), stabilizálja azt, megvédi a gyors lebomlástól.

Ezért, ha tiszta VW faktort (VWF-készítmény alacsony FVIII-tartalommal) alkalmazunk, másodlagos hatásként, kissé késleltetve, helyreállítja a FVIII:C-szintet.

VWF-tartalmú VIII. faktor-készítmény beadása után azonnal megemelkedik a FVIII:C-szint.

VIII. faktor

A Haemate P az endogén VIII. faktorraal azonosan viselkedik.

A VIII. faktor/von Willebrand faktor komplexe két molekulát (VIII. faktor és von Willebrand faktor) tartalmaz két különböző élettani hatással.

Amikor a haemophiliás beteg megkapja a készítményt, a VIII. faktor a VW faktorrahoz kötődik a véráramban.

Az aktivált IX. faktor (FIXa.) az aktivált VIII. faktorraal (FVIIIa.) együtt aktiválja a X. faktort (FXa.). Az aktivált X. faktor a protrombint trombinná alakítja, majd a trombin a fibrinogént fibrinné konvertálja és végül kialakul az alvadék.

A haemophilia A X-kromoszómához kötött, öröklődő alvadási rendellenesség, amit a VIII. faktor csökkent szintje okoz. Ennek következtében ízületi, izom, illetve egyéb belső vérzések alakulnak ki spontán vagy balesetet, sebészeti beavatkozást követő trauma eredményeként. A szubsztitúciós kezeléssel emeli a plazma VIII. faktor szintjét és ezzel ideiglenesen korrigálható a VIII. faktor-aktivitás és a vérzési hajlam.

Megjegyzendő, hogy a különböző faktorkoncentrációkkal és a különböző klinikai vizsgálatokban kapott évesített vérzési arány (annualized bleeding rate: ABR) nem hasonlítható össze.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Von Willebrand faktor

A Haemate P farmakokinetikai vizsgálatát 28 VWD beteggel (1. típus n= 10; 2A. típus n= 10; 2M. típus n= 1; 3. típus n= 7) végezték vérzésmentes állapotban. Az átlagos VWF:RCo-aktivitás terminális felezési ideje 9,9 óra (2,8-51,1) volt. Az átlagos kezdeti felezési idő 1,47 óra (0,28-13,86). Az átlagos VWF:RCo-aktivitás hasznosulási értéke 1,9 (NE/dl)/(NE/ttkg) volt (0,6-4,5 (NE/dl)/(NE/ttkg) értékek között változott). Az átlagos AUC-érték 1664 NE/dl×óra (142-3846 NE/dl×óra), az átlagos MRT-érték 13,7 óra (3,0-44,6 óra), és az átlagos kiürülés 4,81 ml/ttkg/óra (2,08-53,0 ml/ttkg/óra) volt.

A plazma VWF szintje az injektálást követően kb. 50 perc múlva éri el a maximumot. A FVIII csúcserőteke 1-1,5 óra alatt alakul ki.

VIII. faktor

Az intravénás beadást követően plazma VIII. faktor aktivitása (FVIII:C) gyorsan emelkedik, majd gyorsan csökken és ezt követi egy lassabb, elhúzódó csökkenés. Haemophilia A-ban végzett vizsgálatok eredményeként az átlagos felezési idő 12,6 óra (5-27,7 óra) volt. A FVIII átlagos *in vivo* hasznosulási értéke 1,73 (NE/dl)/(NE/ttkg) (0,5-4,13). Az átlagos MRT-érték 19 óra (14,8-40,0), az átlagos AUC-érték 36,1 (NE/dl×óra) (14,8-72,4), míg az átlagos kiürülés 2,8 ml/ttkg/óra (1,4-6,7 ml/kg/óra) volt.

Gyermekek

A 12 évnél fiatalabb betegek esetén nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Haemate P hatóanyagként VIII. faktort és von Willebrand faktort tartalmaz. Mindkét faktor természetes alkotója a humán plazmának és hatása azonos az endogén faktorokéval. A Haemate P-készítménnyel a különböző állatokban végzett egyszeri dózisu (akut) toxicitási vizsgálat toxikus hatást nem mutatott. Preklinikai vizsgálatban ismételt adagolással járó (krónikus toxicitás, tumorképző és genotoxikus hatás) vizsgálat nem végezhető el anélkül, hogy az állatban ne alakulna ki ellenanyag a heterológ humán fehérje ellen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Humán albumin,
Glicin,
Nátrium-klorid,
Trinátrium-citrát
Nátrium-hidroxid vagy sósav (kis mennyiségben a pH beállítására)

Mellékelt oldószer: Injekcióhoz való víz (10/15 ml)

6.2 Inkompatibilitások

Ezt a gyógyszert egyéb gyógyszerekkel nem szabad keverni, kivéve a 6.1 pontban felsorolt hígító- és oldószerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan csomagolásban: 3 év

Feloldás után az oldat szobahőmérsékleten (max. + 25°C) 8 óráig őrzi meg fizikai és kémiai stabilitását. Mivel a Haemate P nem tartalmaz konzerválószeret, ezért mikrobiológiai megfontolásból az oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, az elkészített oldat tárolási ideje szobahőmérsékleten nem haladhatja meg a 8 órát.

A fecskendőbe felszívott készítményt haladéktalanul be kell adni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Nem fagyasztható. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Közvetlen csomagolóanyagok

Port tartalmazó injekciós üvegek:

1200 NE VWF/500 NE FVIII: fehér, steril liofilizátum ezüst/piros alumínium/polipropilén kombikupakkal és latex-mentes brómbutil gumidugóval lezárt színtelen (II. típusú) injekciós üvegbe töltve.

2400 NE VWF/1200 NE FVIII: fehér, steril liofilizátum halványpiros/piros alumínium/polipropilén kombikupakkal és latex-mentes brómbutil gumidugóval lezárt színtelen (II. típusú) injekciós üvegbe töltve.

Oldószert tartalmazó injekciós üvegek:

Injekcióhoz való víz kék/kék polipropilén műanyag lemezzel, rolnizott alumíniumkupakkal és szürke latex-mentes klórbutil gumidugóval lezárt, színtelen (I. típusú) injekciós üvegbe töltve.

Egy port és egy oldószert tartalmazó injekciós üvegek dobozban.

Az elkészítéshez és beadáshoz szükséges készlet dobozban. A két dobozt átlátszó műanyag fólia tartja össze.

Kiszerelés

Haemate P 1200 NE VWF/500 NE FVIII-t tartalmazó doboz:

1 db port tartalmazó injekciós üveg

1 db injekciós üveg 10 ml injekcióhoz való vízzel

1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Elkészítéshez és beadáshoz szükséges készlet (egy belső dobozban)

- 1 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő
- 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
- 2 db alkoholos törlő
- 1 db nem steril tapasz

Haemate P 2400 NE VWF/1200 NE FVIII-t tartalmazó doboz:

1 db port tartalmazó injekciós üveg

1 db injekciós üveg 15 ml injekcióhoz való vízzel

1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Elkészítéshez és beadáshoz szükséges készlet (egy belső dobozban)

- 1 db 20 ml-es egyszer használatos fecskendő
- 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
- 2 db alkoholos törlő
- 1 db nem steril tapasz

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.




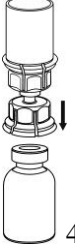

6.6 A megsemmítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk



Általános teendők

- Feloldás után az oldat tiszta vagy kissé opálos. Feloldás után, alkalmazás előtt a felszívott, megszürt (lásd alább) oldatot vizuálisan ellenőrizni kell a színváltozásra és az esetleges részecskék megjelenésére. A feloldásra vonatkozó utasítás szigorú betartása mellett is előfordulhat, hogy az oldatban pelyhes részecskék láthatók. A Mix2Vial áttöltő készletben lévő szűrő teljesen eltávolítja ezeket a részecskéket. A szűrés nem befolyásolja a szükséges dózis meghatározását. A szűrés után zavaros, részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni!
- A feloldást és a felszívást aseptikus körülmények között kell végezni.

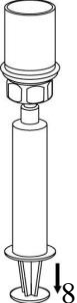

Feloldás

Az oldószert vigye szobahőmérsékletre. A port és az oldószert tartalmazó injekciós üvegek kupakjainak lepattintható részét távolítsa el, majd a gumidugó felületét kezelje a fertőtlenítő oldattal, és hagyja megszáradni mielőtt a Mix2Vial csomagot kibontaná.

 <p>1</p>	<p>1. Nyissa ki a Mix2Vial csomagot a fedőfólia lehúzásával. Ne vegye ki a Mix2Vial-t a buboréksomagolásból.</p>
 <p>2</p>	<p>2. Helyezze az oldószeres üveget egy sima, tiszta felületre, és tartsa üveget szorosan. A műanyag tartóval együtt a Mix2Vial készlet kék végében lévő tűt nyomja egyenesen lefelé és szűrje át az oldószeres üveg gumidugóját.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Óvatosan távolítsa el a műanyag tartót a Mix2Vial készletről úgy, hogy a tartó karimájánál fogva felfelé húzza. Győződjön meg róla, hogy csak a tartót húzta le, és nem a Mix2Vial készletet.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Helyezze a port tartalmazó üveget egy sima és szilárd felületre. Az oldószeres üveget a rajta lévő Mix2Vial készlettel együtt fordítsa meg, és a készlet átlátszó végében lévő tűt nyomja egyenesen lefelé és szűrje át a port tartalmazó üveg gumidugóját. Az oldószert automatikusan átfolyik a port tartalmazó üvegbe.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Egyik kezével fogja meg a Mix2Vial készlet készítményhez csatlakozó részét, másik kezével az oldószeres üveghez csatlakozó darabot, és csavarja szét két részre óvatosan úgy, hogy ne keletkezzen hab a termék oldódása közben. Az oldószeres üveget a hozzá kapcsolódó kék színű áttöltő eszköz darabbal együtt távolítsa el.</p>

 <p style="text-align: center;">6</p>	<p>6. A terméket tartalmazó üveget a rajta lévő átlátszó adapterrel együtt enyhén mozgassa addig, amíg a készítmény teljesen feloldódik. Ne rázza az üveget.</p>
 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Szívjon levegőt az üres, steril fecskendőbe. A függőlegesen álló készítményüvegen lévő Mix2Vial készlethez csatlakoztassa a fecskendőt. Nyomja a levegőt a készítményt tartalmazó üvegbe.</p>

Felszívás és alkalmazás

 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>8. Tartsa a fecskendő dugattyúját benyomva, és fordítsa meg az üveget a fecskendővel együtt, majd szívja ki az oldatot a dugattyú lassú visszahúzásával.</p>
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>9. Amint az oldat teljes mennyisége a fecskendőbe került, fogja szorosan a fecskendőt (a dugattyúval lefelé tartva) és a Mix2Vial készletet válassza le róla.</p>

A Haemate P injektálására egyszer használatos műanyag fecskendőt kell használni, mivel az üveg fecskendő csiszolt felületére az ilyen típusú oldatok felragadhatnak.

Az oldatot lassan, intravénásan adja be (lásd 4.2 pont) ügyelve arra, hogy a készítménnyel teli fecskendőbe ne kerüljön vér.

Megjegyzés: ☒ (egy kereszt)

Osztályozás: **II./2 csoport**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz).

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-4389/01 (Haemate P 1200 NE VWF/500 NE FVIII por és oldószer oldatos injekcióhoz
vagy infúzióhoz)
OGYI-T-4389/02 (Haemate P 2400 NE VWF/1000 NE FVIII por és oldószer oldatos injekcióhoz
vagy infúzióhoz)

**9. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK
DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. február

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. június 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019. december 30.