

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Haemate P 500 i.e. FVIII/1200 i.e. VWF prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala zdravila Haemate P 500 i.e. FVIII/1200 i.e. VWF vsebuje nominalno: 500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII (FVIII). 1200 i.e. humanega von Willebrandovega faktorja (VWF). Po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije vsebuje raztopina zdravila Haemate P 50 i.e./ml FVIII in 120 i.e./ml VWF.

Aktivnost (i.e.) faktorja VIII (FVIII) je določena po Evropski farmakopeji s kromogenim preskusom. Specifična aktivnost zdravila Haemate P je približno 2 - 6 i.e. FVIII/mg beljakovin.

Aktivnost (i.e.) VWF je merjena glede na aktivnost ristocetinskega kofaktorja (VWF:RCo) v primerjavi z Mednarodnim standardom za koncentrat von Willebrandovega faktorja (WHO). Specifična aktivnost zdravila Haemate P je približno 5-17 i.e. VWF:RCo/mg beljakovin.

Zdravilo Haemate P je izdelano iz plazme človeških darovalcev.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Natrij: približno 113 mmol/l (2,6 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje
Bel prašek in bister, brezbarven vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Von Willebrandova bolezen (VWB)

Preprečevanje in zdravljenje krvavitve ali kirurške krvavitve, ko zdravljenje z dezmopresinom (DDAVP) samo ni učinkovito ali je kontraindicirano.

Hemofilija A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII)

Preprečevanje in zdravljenje krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A.

To zdravilo lahko uporabljamo pri zdravljenju pridobljenega pomanjkanja faktorja VIII in za zdravljenje bolnikov s protitelesi proti faktorju VIII.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje VWB in hemofilije A naj nadzoruje zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju motenj hemostaze.

Odmerjanje

von Willebrandova bolezen

Pomembno je, da se odmerek izračuna z uporabo navedenega števila i.e. VWF:RCo.

Splošno 1 i.e. VWF:RCo na kg dvigne raven VWF:RCo v krvnem obtoku za 0,02 i.e./ml (2 %).

Dosegli naj bi raven VWF:RCo > 0,6 i.e./ml (60 %) in FVIII:C > 0,4 i.e./ml (40 %).

Za doseganje hemostaze običajno priporočamo 40 - 80 i.e./kg telesne mase (TM) von Willebrandovega faktorja (VWF:RCo) in 20 - 40 i.e. FVIII:C/kg TM.

Morda bo potreben začetni odmerek 80 i.e./kg von Willebrandovega faktorja, zlasti pri bolnikih s tipom 3 von Willebrandove bolezni, kjer lahko vzdrževanje zadostnih ravni zahteva večje odmerke kot pri drugih tipih von Willebrandove bolezni.

Preprečevanje krvavitve ob operacijskih posegih ali po hudih poškodbah:

Za preprečevanje dolgotrajne krvavitve med operacijskim posegom ali po njem z injiciranjem pričnemo 1 do 2 uri pred operacijskim posegom.

Ustrezni odmerek ponovno dajemo vsakih 12-24 ur. Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od stanja bolnika, vrste in resnosti krvavitve ter ravni obeh faktorjev VWF:RCo in FVIII:C.

Ob uporabi zdravila von Willebrandovega faktorja, ki vsebuje tudi FVIII, se mora lečeči zdravnik zavedati, da lahko podaljšano zdravljenje povzroči čezmeren dvig FVIII:C. Po 24-48 urah zdravljenja razmislimo o zmanjšanju odmerkov in/ali podaljšanju intervala med odmerjanji, da se izognemo nenadzorovanemu porastu FVIII:C.

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih temelji na telesni masi in se tako v splošnem ravnamo po enakih smernicah kot veljajo za odrasle. Glede pogostnosti dajanja se vedno ravnamo po klinični učinkovitosti v posameznem primeru.

Hemofilija A

Spremljanje zdravljenja

Med potekom zdravljenja je priporočljivo ustrezno določanje ravni faktorja VIII, kot vodilo za določanje odmerka in pogostnosti ponavljajočih se injekcij. Posamezni bolniki se lahko med seboj razlikujejo pri svojem odzivu na faktor VIII, kar se kaže z različnimi razpolovnimi dobami in različno povrnitvijo aktivnosti. Odmerek, ki temelji na telesni masi, je morda treba prilagoditi pri bolnikih s prenizko ali prekomerno telesno maso. Zlasti v primeru velikih kirurških posegov je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja z analizo koagulacije (aktivnosti faktorja VIII v plazmi).

Bolnike moramo spremljati glede možnega nastanka zaviralcev faktorja VIII. Glejte tudi poglavje 4.4.

Odmerjanje in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od ravni faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega stanja.

Pomembno je, da se odmerki izračuna z uporabo navedenega števila i.e. FVIII:C.

Število danih enot faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na trenutni standard koncentrata WHO za zdravila s faktorjem VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena ali kot delež (glede na normalno humano plazmo) ali po možnosti v i.e. (glede na Mednarodni standard za količino faktorja VIII v plazmi).

Ena i.e. aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem ml normalne humane plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerjanja faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase zveča aktivnost faktorja VIII v plazmi za približno 2 % (2 i.e./dl) normalne aktivnosti. Potrebno odmerjanje določimo z uporabo naslednje formule:

Potrebno št. enot = telesna masa [kg] x želeni dvig faktorja VIII [% ali i.e./dl] x 0,5.

Količino danega in pogostnost dajanja vedno določamo glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku.

V primeru spodaj navedenih krvavitev se aktivnost faktorja VIII ne sme zmanjšati pod navedeno raven aktivnosti v plazmi (v % normalne vrednosti ali i.e./dl) v ustreznem obdobju. Za vodilo pri odmerjanju pri krvavitvah ali ob operacijskih posegih lahko uporabimo spodnjo tabelo:

Stopnja krvavitve/ Vrsta operativnega posega	Zahtevana raven faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerkov (ure) / Trajanje zdravljenja (dnevi)
Krvavitve		
Začetna hemartroza, krvavitev v mišico ali krvavitev v ustni votlini	20-40	Ponovite vsakih 12-24 ur. Vsaj 1 dan, dokler krvavitev, sodeč po bolečini, ni zaustavljena ali ne pride do zaceljenja.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30-60	Ponovite infundiranje vsakih 12-24 ur 3-4 dni ali več, dokler bolečina in akutna nezmožnost ne izzvenita.
Življenjsko nevarne krvavitve	60-100	Ponovite infundiranje vsakih 8-24 ur, dokler nevarnost ne preneha.
Operacije		
Manjša, vključno z izruvanjem zoba	30-60	Vsakih 24 ur vsaj 1 dan, dokler ne pride do zacelitve.
Večja	80-100 (pred in po operaciji)	Ponovite infundiranje vsakih 8-24 ur do zaceljenja rane, zatem zdravljenje še vsaj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII 30 %-60 % (i.e./dl).

Preprečevanje

Za dolgotrajno preprečevanje krvavitve pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni odmerki 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v intervalih 2 do 3 dni. Pri nekaterih bolnikih, zlasti mlajših, bodo morda potrebni krajši razmaki med odmerjanjem ali višji odmerki.

Pediatrična populacija

Podatkov iz kliničnih študij glede odmerjanja zdravila Haemate P pri otrocih ni.

Način uporabe

za intravensko uporabo

Zdravilo pripravite, kot je opisano v poglavju 6.6. Pripravljeno zdravilo pred uporabo segrejte na sobno ali telesno temperaturo. Injicirajte počasi intravensko s hitrostjo, udobno za bolnika. Zdravilo mora biti uporabljeno takoj, ko je prenešeno v injekcijsko brizgo.

Če moramo dati večje količine faktorja, tega lahko tudi infundiramo. V ta namen pretočite pripravljeno zdravilo v ustrezni infuzijski sistem.

Hitrost injiciranja ali infundiranja naj ne presega 4 ml na minuto. Bolnika opazujte ker se lahko pojavi takojšnja reakcija. Če se pojavi reakcija, ki bi lahko bila povezana z dajanjem zdravila Haemate P, hitrost infundiranja upočasnimo ali dajanje prekinemo, kot zahteva klinično stanje bolnika (glejte tudi poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Možne so preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, moramo bolnikom svetovati, da nemudoma prenehajo z uporabo zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolnike moramo poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, ki vključujejo izpuščaj, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, hipotenzijo ter anafilaksijo.

V primeru šoka moramo upoštevati trenutne zdravstvene standarde za zdravljenje šoka.

Zdravilo Haemate P vsebuje 26 mg natrija na vialo, kar je enako 1,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

Von Willebrandova bolezen

Obstaja nevarnost trombotičnih dogodkov vključno s pljučno embolijo, zlasti pri bolnikih z znanimi kliničnimi ali laboratorijskimi dejavniki tveganja (npr. perioperativna obdobja brez izvajanja tromboprolifakse, odsotnost zgodnje mobilizacije, debelost, preveliko odmerjanje, rak, uporaba peroralne kontracepcije). Zato moramo ogrožene bolnike spremljati za zgodnje znake tromboze. Skladno s trenutnimi priporočili začnemo zdravljenje proti venskimi tromboembolizmom.

Pri uporabi zdravila VWF se mora lečeči zdravnik zavedati, da podaljšano zdravljenje lahko povzroči čezmeren dvig FVIII:C. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila VWF, ki vsebujejo FVIII, moramo spremljati plazemsko raven FVIII:C, da se izognemo trajno čezmerni plazemski ravni FVIII:C, ki lahko poveča nevarnost za trombotične dogodke, in upoštevamo protitrombotične ukrepe.

Bolniki s VWB, zlasti bolniki s tipom 3, lahko razvijejo protitelesa, ki nevtralizirajo VWF (zaviralce). Če aktivnost VWF:RCo ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti ustrezno preiskavo, da določite prisotnost zaviralca VWF. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje morda ne bo

učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Hemofilija A

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 50 dneh izpostavljenosti, vendar se nadaljuje vse življenje, čeprav tveganje ni pogosto.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenega z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

Srčno-žilni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja lahko nadomestna terapija s faktorjem VIII poveča srčno-žilno tveganje.

Zapleti, povezani z uporabo katetrov

Če je potreben centralni venski kateter (CVK), je treba upoštevati tveganja, povezana z zapleti s CVK vključno z lokalnimi okužbami, bakteriemijo in trombozo na mestu katetrizacije.

Varnost pred virusi

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki jih povzroča uporaba zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro darovalcev, presejanje posameznih donacij in zbirov plazme za posebne označevalce okužbe ter vključevanje učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo/odstranjevanje virusov. Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti nevarnosti prenosa povzročiteljev infekcijskih bolezni. To velja tudi za neznane in nove viruse ter druge patogene.

Uvedeni ukrepi so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV), ter proti virusu brez ovojnice virusu hepatitisa A (HAV).

Uvedeni ukrepi so lahko omejeno učinkoviti proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19.

Okužba s parvovirusom B19 je lahko nevarna za nosečnice (okužba zarodka) in za posameznike s pomanjkljivim imunskim odzivom ali s povečano eritropoezo (denimo pri hemolitični anemiji).

Pri bolnikih, ki redno/večkrat prejemajo FVIII/VWF zdravila pridobljena iz človeške plazme, je treba razmisliti o ustreznem cepljenju (proti hepatitisu A in B).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja med zdravili, ki vsebujejo humani von Willebrandov faktor ali humani koagulacijski faktor VIII, in drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije vpliva zdravila Haemate P na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso bile opravljene.

Von Willebrandova bolezen

Obolevnost je pri von Willebrandovi bolezni zaradi njenega avtosomskega dedovanja drugačna. Ženske so še bolj prizadete kot moški, zaradi dodatnih tveganj za krvavitve, kot so menstruacija, nosečnost, porod in ginekološki zapleti. Na podlagi izkušenj po uvedbi zdravila na trg lahko priporočamo nadomeščanje VWF za zdravljenje in preprečevanje akutnih krvavitev. Kliničnih študij o nadomestnem zdravljenju s VWF pri nosečnicah ali doječih materah ni na voljo.

Hemofilija A

Na podlagi redke pojavnosti hemofilije A pri ženskah podatki o izkušnjah glede uporabe faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem niso na voljo.

Zato lahko VWF in FVIII med nosečnostjo in dojenjem uporabljamo le, če je nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Haemate P nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki temeljijo na podatkih po prihodu zdravila na trg.

Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem z zdravilom Haemate P pri odraslih in mladostnikih se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

preobčutljivostne ali alergijske reakcije, trombembolični dogodki in zvišana telesna temperatura. Poleg tega lahko bolniki razvijejo zaviralce faktorja VIII in VWF.

Preglednica neželenih učinkov

Spodnja preglednica je pripravljena v skladu s klasifikacijo organskih sistemov MedDRA.

Pogostnosti so bile ocenjene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	hipervolemija hemoliza zaviranje VWF zaviranje FVIII	neznana neznana zelo redki občasni (PZB)* zelo pogosti (PNB)*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	povišana telesna temperatura	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (alergijske reakcije)	zelo redki
Žilne bolezni	tromboza trombembolični dogodki	zelo redki zelo redki

*Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki«

Opis izbranih neželenih učinkov

- *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Ko so potrebni zelo veliki ali pogosto ponavljani odmerki, kadar so prisotni zaviralci ali gre za pred- in pooperacijsko oskrbo, je treba vse bolnike spremljati zaradi možnosti hipervolemije. Poleg tega moramo bolnike s krvnimi skupinami A, B in AB spremljati za pojav znakov znotrajžilne hemolize in/ali padca vrednosti hematokrita.

- *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Zelo redko so opažali povišano telesno temperaturo.

- *Bolezni imunskega sistema*

Preobčutljivost ali alergijske reakcije (denimo, angioedem, zbadanje in pekočina na mestu vboda, mraženje, zardevanje, generalizirana urtikarija, glavobol, izpuščaj, hipotenzija, letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, mravljinčenje, bruhanje, piskanje v pljučih), so opažali zelo redko, lahko pa v nekaterih primerih napredujejo do hude anafilaksije, vključno s šokom.

Von Willebrandova bolezen

- *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Bolniki s VWB, zlasti bolniki tipa 3, lahko zelo redko razvijejo protitelesa, ki nevtralizirajo VWF (zaviralce). Če pride do tega, se bo stanje pokazalo kot nezadostni klinični odziv. Taka protitelesa so precipitirajoča in se lahko pojavijo sočasno z anafilaktično reakcijo. Zato moramo bolnike z anafilaktično reakcijo ovrednotiti glede prisotnosti zaviralcev.

V vseh takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

- *Žilne bolezni*

Zelo redko obstaja nevarnost pojava trombotičnih/trombemboličnih dogodkov (vključno s pljučno embolijo).

Pri bolnikih, ki prejema zdravila, ki vsebujejo VWF, lahko trajno čezmerna plazemska raven FVIII:C poveča nevarnost za trombotične dogodke (glejte tudi poglavje 4.4).

Hemofilija A

- *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom Haemate P, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje lahko kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Za podatke o varnosti glede prenosljivih povzročiteljev, glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da bo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enaka kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročil o simptomih prevelikega odmerjanja VWF in FVIII ni. Vendar pa v primeru skrajno visokega odmerjanja ne moremo izključiti tveganja za trombozo, še zlasti pri pripravkih VWF, ki vsebujejo tudi velik delež FVIII.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antihemoragiki: Krvni koagulacijski faktorji, kombinacija von Willebrandovega faktorja in koagulacijskega faktorja VIII, oznaka ATC: B02BD06.

Von Willebrandov faktor

Zdravilo Haemate P se vede enako kot endogeni VWF.

Poleg svoje vloge zaščitne beljakovine za faktor VIII, von Willebrandov faktor posreduje adhezijo trombocitov na mestih poškodbe žile ter ima glavno vlogo pri agregaciji trombocitov.

Dajanje VWF omogoča izboljšanje hemostatskih motenj, ki so pri bolnikih s pomanjkanjem VWF (VWB), na dveh ravneh:

- VWF ponovno vzpostavi adhezijo trombocitov na žilni endotelij na mestu poškodbe žile (ko se veže na žilni subendotelij in na membrano trombocitov), kar omogoči primarno hemostazo, ki je vidna s skrajšanjem časa krvavitve. Ta učinek se pojavi takoj in zanj vemo, da je v veliki meri odvisen od velike vsebnosti VWF-multimerov z veliko molekulsko maso.
- VWF povzroči zakasnjeno izboljšanje povezanega pomanjkanja FVIII. Ko ga damo intravensko, se VWF veže na endogeni FVIII (ki ga bolnik normalno izdeluje) in ga stabilizira ter tako prepreči njegovo hitro razgradnjo. Zato uporaba čistega VWF (pripravek VWF z nizko ravnijo FVIII) zveča raven F VIII:C na normalno kot sekundarni učinek po prvi infuziji s krajšo zakasnitvijo.

Dajanje pripravka VWF, ki vsebuje FVIII:C, povrne raven FVIII:C na normalno nemudoma po prvi infuziji.

Faktor VIII

Zdravilo Haemate P se vede enako kot endogeni FVIII.

Kompleks faktorja VIII/von Willebrandovega faktorja sestavljata dve molekuli (faktor VIII in von Willebrandov faktor) z različnima fiziološkima delovanjema.

Če ga damo intravensko hemofiliku, se v krvnem obtoku bolnika faktor VIII veže na von Willebrandov faktor.

Aktivirani faktor VIII deluje kot kofaktor aktiviranemu faktorju IX, ki pospeši pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin zatem pretvori fibrinogen v fibrin in lahko se oblikuje strdek. Hemofilija A je na spolni kromosom vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi znižane ravni faktorja VIII in posledica so obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano bodisi kot posledice nezgod ali kirurških poškodb. Z nadomestnim zdravljenjem zvečamo plazemsko raven faktorja VIII in tako omogočimo začasno popravo pomanjkanja faktorja in nagnjenosti h krvavitvam.

Upoštevajte, da letna stopnja krvavitve (ABR – *annualized bleeding rate*) ni primerljiva med različnimi koncentraciji faktorjev in med različnimi kliničnimi študijami.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Von Willebrandov faktor

Farmakokinetiko zdravila Haemate P so vrednotili pri 28 bolnikih s VWB [tip 1 n = 10; tip 2A n = 10; tip 2M n = 1, tip 3 n = 7], ko niso krvaveli. Srednji končni razpolovni čas VWF:RCo (dvorazdelčni model) je bil 9,9 ure (razpon: 2,8 do 51,1 ur). Srednji začetni razpolovni čas je bil 1,47 ure (razpon: 0,28 do 13,86 ur). Srednja vrednost *in vivo* povrnitve aktivnosti VWF:RCo je bila 1,9 (i.e./dl)/(i.e./kg) [razpon: 0,6 do 4,5 (i.e./dl)/(i.e./kg)]. Srednja površina pod krivuljo (AUC) je bila 1664 i.e./dl*h ([razpon 142 do 3846 i.e./dl*h), srednji MRT je bil 13,7 ure (razpon 3,0 do 44,6 ur) in srednji očistek je bil 4,81 ml/kg/h (razpon 2,08 do 53,0 ml/kg/h).

Najvišje plazemske koncentracije VWF se običajno pojavijo približno 50 minut po injiciranju. Najvišja raven FVIII se pojavi med 1 in 1,5 h po injiciranju.

Faktor VIII

Po intravenskem injiciranju se plazemska aktivnost faktorja VIII (FVIII:C) hitro poveča, zatem hitro pade in kasneje počasi pada. Študije pri bolnikih s hemofilijo A so pokazale srednji razpolovni čas 12,6 ur (razpon: 5,0 do 27,7 ur). Skupna srednja vrednost *in vivo* povrnitve aktivnosti FVIII je bila 1,73 i.e./dl na i.e./kg (razpon 0,5 – 4,13). Pri eni študiji je bil srednji čas zadrževanja (median residence time, MRT) je bil 19,0 ur (razpon 14,8 do 40,0 ur), srednja površina pod krivuljo (area under curve, AUC) je bila 36,1 (% * ura) / (i.e./kg) (razpon 14,8 do 72,4 (% * ura) / (i.e. kg), srednji očistek 2,8 ml/h/kg (razpon 1,4 do 6,7 ml/h/kg).

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki pri bolnikih mlajših od 12 let niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Haemate P vsebuje faktor VIII in von Willebrandov faktor kot učinkovini, pridobljeni iz človeške plazme, ki delujeta kot endogeni sestavini plazme. Dajanje enkratnih odmerkov zdravila Haemate P različnim živalskim vrstam ni pokazalo toksičnih učinkov. Predkliničnih študij z dajanjem ponovljenih odmerkov (toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kancerogenega potenciala in mutagenosti) v uveljavljenih živalskih modelih ni moč opraviti zaradi nastanka protiteles po dajanju heteroloških človeških beljakovin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek za raztopino:

humani albumin

glicin

natrijev klorid

natrijev citrat

natrijev hidroksid ali klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

Vehikel: voda za injekcije (10 ml)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, vehikli ali topili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.1.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po pripravi so fizikalno-kemijsko obstojnost dokazali za 8 ur pri sobni temperaturi (do največ 25 °C). Z mikrobiološkega vidika in ker zdravilo Haemate P ne vsebuje konzervansa, je treba pripravljeno zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne damo takoj, čas shranjevanja pri sobni temperaturi ne sme presegati 8 ur.

Zdravilo mora biti uporabljeno takoj, ko je prenešeno v injekcijsko brizgo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Stična ovojnina

Viala s praškom:

Viala iz brezbarvnega pihanega stekla, tip II (Ph. Eur.), zaprta z gumijastim infuzijskim zamaškom iz bromobutilne gume (brez lateksa), plastično okroglo ploščico in aluminijasto zaporko.

Viala z vehiklom (za vodo za injekcije):

Viala iz cevastega stekla z obdelano notranjo površino, steklo tip I (Ph. Eur.), brezbarvna, zaprta z gumijastim infuzijskim zamaškom iz klorobutilne ali bromobutilne gume (brez lateksa), plastično okroglo ploščico in aluminijasto zaporko.

Pakiranja

Pakiranje (1 škatla)

Škatla vsebuje:

1 viala s praškom

- 1 viala z 10 ml vode za injekcije
- 1 priprava za prenos s filtrom 20/20
- 2 alkoholni blazinici

Pakiranje (1 škatla + notranja škatla)

Škatla vsebuje:

- 1 viala s praškom
- 1 viala z 10 ml vode za injekcije
- 1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Set za dajanje (notranja škatla):

- 1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo
- 1 komplet za punkcijo vene
- 2 alkoholni blazinici
- 1 nesterilen obliž

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

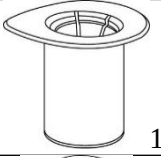
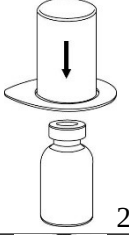

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

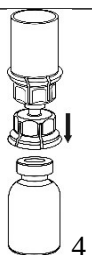
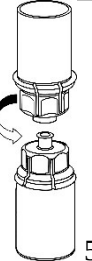

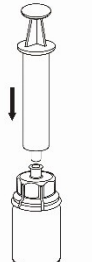
Splošna navodila

- Raztopina mora biti bistra ali nekoliko opalescentna. Po filtraciji/izsesanju (glejte spodaj) pred dajanjem preverite videz pripravljenega zdravila, da ne vsebuje delcev ali da ni obarvanj. Tudi če se ravnate točno po navodilih za postopek priprave, ni neobičajno, da ostane nekaj kosmičev ali delcev. Filter, ki je vključen v napravo Mix2Vial take delce popolnoma odstrani. Filtracija ne vpliva na izračune odmerjanj. Vidno motnih raztopin ali raztopin, ki tudi po filtraciji vsebujejo kosmiče ali delce, ne uporabite.
- Pripravo in izsesanje izvajajte pod aseptičnimi pogoji.

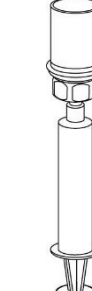

Rekonstitucija

Vehikel segrejte na sobno temperaturo. Prepričajte se, da sta zunanji zaščitni zaporki vial s praškom in vial z vehiklom odstranjeni, zamaška pa obrisana z antiseptično raztopino in osušena še pred odprtjem zavoja Mix2Vial.

 <p style="text-align: right;">1</p>	<p>1. Odprite zavoj Mix2Vial tako, da odlepите pokrov. Ne odstranite Mix2Vial iz pretisnega omota!</p>
 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto podlago in jo trdno držite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in porinite konico modrega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vial z vehiklom.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Previdno odstranite pretisni omot s seta Mix2Vial, tako da ga primete za obod in potegnete navpično navzgor. Glejte, da odstranite le pretisni omot in ne tudi kompleta Mix2Vial.</p>

 <p>4</p>	<p>4. Postavite vialo z zdravilom na ravno in trdno podlago. Obrnite vialo vehikla, na katero je pritrjen komplet Mix2Vial, in porinite konico prozornega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vialo z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Z eno roko primite komplet Mix2Vial na tisti strani, kjer je viala z zdravilom, z drugo pa na strani vehikla in z odvijanjem previdno razstavite komplet na dva dela, da se izognete pretiranemu nastajanju pene pri raztapljanju zdravila. Zavržite vialo vehikla skupaj z modrim adapterjem, pritrjenim na Mix2Vial.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Nalahno vrtite vialo z zdravilom skupaj s pritrjenim prozornim adapterjem, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Vsrkajte zrak v prazno sterilno injekcijsko brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, priključite injekcijsko brizgo na zaskočni nastavek »Luerjev zaklop« Mix2Vial. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.</p>

Izsesavanje in apliciranje

 <p>8</p>	<p>8. S stalnim pritiskom na bat injekcijske brizge obrnite sistem na glavo in nato posesajte raztopino v brizgo s počasnim izvlečenjem bata.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Ko je raztopina v injekcijski brizgi, trdno primite tulec injekcijske brizge (bat naj bo še vedno obrnjen navzdol) in snemite komplet Mix2Vial z injekcijske brizge.</p>

Za injiciranje zdravila Haemate P priporočamo uporabo plastičnih brizg za enkratno uporabo, ker se na mlečno-steklene površine vseh steklenih brizg te vrste raztopine adsorbirajo.

Raztopino injicirajte počasi intravensko (glejte poglavje 4.2), poskrbite, da v brizgo, napolnjeno z zdravilom, ne vstopi kri.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00718/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 10. 1993
Datum zadnjega podaljšanja: 17. 6. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 1. 2021