

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Haemate P 500 IU FVIII:C / 1200 IU VWF:Rco

prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka Haemate P 500 IU FVIII:C / 1200 IU VWF:Rco obsahuje:

500 IU ľudského koagulačného faktora VIII (FVIII),

1200 IU ľudského von Willebrandovho faktora (VWF).

Haemate P 500 IU FVIII:C / 1200 IU VWF:Rco po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekciu obsahuje 50 IU/ml FVIII a 120 IU/ml VWF.

Účinnosť FVIII (IU) sa stanovuje podľa chromogénneho testu v súlade s Európskym liekopisom. Špecifická aktivita FVIII u Haemate P je približne 2 – 6 IU FVIII/mg proteínu.

Účinnosť VWF (IU) sa hodnotí podľa aktivity ristocetín kofaktora (VWF:RCo) v porovnaní s medzinárodným štandardom pre koncentráty von Willebrandovho faktora (WHO). Špecifická aktivita VWF u Haemate P je približne 5 – 17 IU VWF:RCo/mg proteínu.

Haemate P sa vyrába z plazmy ľudských darcov.

Pomocná látka so známym účinkom:

Sodík:

Haemate P 500 IU FVIII:C / 1200 IU VWF:Rco – približne 113 mmol/l (2,6 mg/ml)

Úplný zoznam pomocných látok pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Biely prášok a číre, bezfarebné rozpúšťadlo na prípravu injekčného/infúzneho roztoku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Von Willebrandova choroba (VWD)

Profylaxia a liečba hemorágie alebo krvácania pri chirurgickom zákroku, keď samotná liečba desmopresínom (DDAVP) je neúčinná alebo kontraindikovaná.

Hemofília A (vrodenný deficit faktora VIII)

Profylaxia a liečba krvácania u pacientov s hemofiliou A.

Tento liek sa používa na liečbu získaného deficitu faktora VIII a na liečbu pacientov s protilátkami proti faktoru VIII.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba VWD a hemofílie A sa má viesť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch hemostázy.

Dávkovanie

Von Willebrandova choroba:

Je dôležité vypočítať dávku, v množstve jednotiek IU, špecifickú pre VWF: RCo.

1 IU/kg VWF:RCo obvykle zvýši hladinu VWF:RCo v obehu o 0,02 IU/ml (2 %).

Má sa dosiahnuť hladina VWF:RCo > 0,6 IU/ml (60 %) a hladina FVIII:C >0,4 IU/ml (40 %).

Na dosiahnutie hemostázy sa obvykle odporúča 40 - 80 IU/kg von Willebrandovho faktora (VWF:RCo) a 20 - 40 IU/kg telesnej hmotnosti FVIII:C.

Úvodná dávka von Willebrandovho faktora má byť 80 IU/kg, najmä u pacientov s typom 3 von Willebrandovej choroby, kde sa na udržanie adekvátnych hladín požadujú väčšie dávky ako u iných typov von Willebrandovej choroby.

Prevenia hemorágie v prípade chirurgického zákroku alebo vážnej traumy:

Na prevenciu masívneho krvácania počas alebo po chirurgickom zákroku má sa injekcia podať 1 alebo 2 hodiny pred chirurgickým zákrokom.

Príslušná dávka sa má podávať každých 12 - 24 hodín. Dávka a doba liečby závisí na klinickom stave pacienta, na type a závažnosti krvácania a na hladinách oboch faktorov VWF:RCo a FVIII:C.

Pri používaní lieku obsahujúceho ako liečivo VWF, má si byť ošetrojúci lekár vedomý, že pokračujúca liečba môže spôsobiť nadmerný vzostup hladín FVIII:C. Po 24 - 48 hodinách liečby sa má zvážiť zníženie dávok a/alebo predĺženie intervalu medzi dávkami tak, aby sa zabránilo nekontrolovanému vzostupu FVIII:C.

Pediatrická populácia

Dávkovanie pre deti závisí od telesnej hmotnosti, a preto je odvodené od rovnakých pravidiel ako pre dospelých. Frekvencia podania v individuálnych prípadoch má byť zameraná na klinický účinok.

Hemofília A:

Je dôležité vypočítať dávku, v množstve jednotiek IU, špecifickú pre FVIII:C.

Monitorovanie liečby

Počas liečby sa odporúča vhodným spôsobom stanovovať hladiny faktora VIII, čo pomôže určiť podávanú dávku a frekvenciu infúzií. U jednotlivých pacientov sa môže reakcia na podávanie faktora VIII líšiť tým, že sú dosahované rôzne hladiny in vivo a rôzne biologické polčasy. U pacientov s podváhou alebo nadváhou sa vyžaduje upraviť dávku určenú podľa telesnej hmotnosti. Obzvlášť v prípadoch veľkých chirurgických výkonov je nevyhnutné presne sledovať substitučnú liečbu pomocou koagulačnej analýzy (aktivity faktora VIII v plazme).

Pacientov treba sledovať na vývin protilátok proti faktoru VIII v ich organizme. Pozri tiež časť 4.4.

Dávkovanie a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti deficitu faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet podaných jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú stanovené oproti súčasnému štandardu Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization, WHO) pre lieky s obsahom koncentráту faktora VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď v percentách

(vzhľadom k normálnej ľudskej plazme) alebo prednostne v IU (vzhľadom k medzinárodnému štandardu pre faktor VIII v plazme).

1 IU aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v 1 ml normálnej ľudskej plazmy.

Požadovaná liečba:

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII vychádza z empirického predpokladu, že podanie 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu faktora VIII v plazme asi o 2 % (2 IU/dl) normálnej aktivity. Požadovaná dávka sa stanoví podľa nasledujúceho vzorca:

Požadované jednotky = telesná hmotnosť (kg) x požadovaný vzostup FVIII (% alebo IU/dl) x 0,5

Množstvo, ktoré sa má podať, a frekvencia podávania má vždy smerovať ku klinickej účinnosti v individuálnych prípadoch.

V prípade nasledujúcich hemoragických príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod stanovenú hladinu plazmatickej aktivity (v % normálu alebo IU/dl). Nasledujúca tabuľka môže byť použitá ako návod pre stanovenie dávky pri hemoragických príhodách a chirurgických výkonoch:

Stupeň krvácania/ Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávkovania (hodiny)/ Dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalstva alebo do ústnej dutiny	20 - 40	Opakovať podávanie každých 12 -24 hodín. Najmenej 1 deň, kým sa krvácanie nezastaví, čo sa prejaví ústupom bolesti alebo zahojením.
Rozsiahlejšia hemartróza , krvácanie do svalstva alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakovať každých 12 – 24 hodín , počas 3 – 4 alebo viacerých dní, kým bolesť a akútna slabosť neustúpi
Život ohrozujúce krvácanie	60 – 100	Infúziu opakovať každých 8 – 24 hodín až kým nepominie ohrozenie života
Chirurgické výkony		
Menší chirurgický výkon vrátane extrakcie zubov	30 - 60	Každých 24 hodín, najmenej 1 deň, až do zahojenia.
Veľké chirurgické výkony	80 – 100 (pred a po operácii)	Infúziu opakovať každých 8 – 24 hodín, pokiaľ nedôjde k uspokojivému zahojeniu rany, potom pokračovať v liečbe najmenej 7 dní a udržiavať aktivitu faktora VIII medzi 30 % – 60 % (IU/dl).

Profylaxia:

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofíliou A sa majú podávať dávky 20 až 40 IU Faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dni. V niektorých prípadoch, obzvlášť u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie intervaly dávkovania alebo vyššie dávky.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických štúdií týkajúcich sa dávkovania Haemate P u detí.

Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Liek pripravte tak, ako je uvedené v časti 6.6. Pred podávaním je potrebné rekonštituovaný liek zohriať na teplotu miestnosti alebo telesnú teplotu. Podávať sa má pomaly intravenózne rýchlosťou primeranou pre pacienta. Ak je už liek natiahnutý do striekačky, musí sa okamžite použiť.

V prípade podávania veľkého množstva, môže sa faktor podávať infúziou. Pre tento účel sa rekonštituovaný liek naberie do schváleného infúzneho setu.

Rýchlosť podávania injekcie alebo infúzie nemá presiahnuť 4 ml za minútu. Pozorujte pacienta či nemá bezprostredné reakcie. Ak sa vyskytne akákoľvek reakcia v súvislosti s podávaním Haemate P, musí sa podľa klinického stavu pacienta rýchlosť infúzie znížiť alebo podávanie ukončiť (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vysledovateľnosť

S cieľom zlepšiť vysledovateľnosť biologických liekov má byť jasne zaznamenaný názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

Reakcie z precitlivenosti sú možné. Ak sa vyskytnú príznaky z precitlivenosti, pacienti majú byť poučení, že sa podávanie lieku musí okamžite prerušiť a skontaktovať sa so svojim lekárom. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti, ako je žihľavka, generalizovaná urtikária, pocit tiesne na hrudníku, dýchavičnosť (sipot), hypotenzia a anafylaxia.

V prípade šoku sa majú dodržiavať všeobecné medicínske postupy na liečbu šoku.

Haemate P 500 IU FVIII / 1200 IU VWF obsahuje 26 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,3% maximálneho denného príjmu 2 g sodíka odporúčaného WHO pre dospelého.

Von Willebrandova choroba

U pacientov so známymi klinickými alebo laboratórnymi rizikovými faktormi (napr. v perioperačnom období bez tromboprofylaxie, žiadna včasná mobilita, obezita, predávkovanie, rakovina), existuje riziko výskytu trombotických príhod vrátane pľúcnej embólie. Z tohto dôvodu musia byť títo rizikovní pacienti sledovaní na zistenie prvotných príznakov trombózy. Má byť zahájená profylaxia proti žilovej tromboembólie podľa aktuálnych odporúčaní.

Pri používaní lieku obsahujúceho von Willebrandov faktor si ošetrojúci lekár má byť vedomý toho, že pokračujúca liečba môže spôsobiť nadmerné zvýšenie FVIII:C. U pacientov, ktorí sú liečení VWF liekmi obsahujúcimi FVIII, je potrebné monitorovať plazmatickú hladinu FVIII:C, aby sa včas zabránilo nadmerným hladinám FVIII:C v plazme, ktoré môžu zvýšiť riziko trombotických príhod a má sa zahájiť antitrombotické opatrenie.

U pacientov s VWD, hlavne s typom 3, sa môžu vytvoriť neutralizujúce protilátky (inhibítory) proti VWF. Ak sa nedosiahnu očakávané hladiny aktivity VWF:RCo v plazme, alebo ak sa nedarí podávaním zvolených dávok krvácanie zastaviť, je nutné uskutočniť príslušnú analýzu na zistenie prítomnosti inhibítora VWF. U pacientov s vysokými hladinami inhibítorov, nemusí byť liečba účinná a je potrebné zvážiť iné terapeutické možnosti.

Hemofília A

Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 50 dní expozície ale pretrváva počas celého života, hoci riziko je menej časté.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie a s inhibítormi faktora VIII.

Kardiovaskulárne udalosti

U pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi môže substitučná liečba s FVIII zvýšiť existujúce riziko rozvoja kardiovaskulárnych udalostí.

Komplikácie súvisiace so zavedeným katétrom

Ak je potrebné použiť zariadenie na centrálny venózný prístup (CVAD), treba zvážiť všetky s tým súvisiace riziká vrátane lokálnych infekcií, bakteriémie a trombózy na mieste zavedeného katétra.

Vírusová bezpečnosť

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, ktoré sú následkom používania liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy, zahŕňajú výber darcov, kontrolu jednotlivých odberov a zmesných jednotiek plazmy zameranú na špecifické markery infekcie a vykonanie efektívnych výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov, ak sú podávané lieky pripravené z ľudskej krvi alebo plazmy. Platí to aj pre neznáme alebo nové vírusy alebo patogény.

Vykonané opatrenia sa považujú za účinné pre obalené vírusy, ako je vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV) a pre neobalený vírus hepatitídy A (HAV).

Vykonané opatrenia môžu mať obmedzenú účinnosť pre neobalené vírusy, ako je parvovírus B19.

Infekcia spôsobená parvovírusom B19 môže byť závažná u gravidných žien (infekcia plodu) a jedincov s oslabeným imunitným systémom alebo tých, ktorí trpia zvýšenou erytropoézou (napr. hemolytickou anémiou).

U pacientov s pravidelným alebo opakovaným používaním liekov FVIII/VWF, ktoré sa získavajú z ľudskej plazmy, sa má zvážiť očkovanie proti žltacke (hepatitída A a B).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie VWF a FVIII s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

S Haemate P sa nevykonali reprodukčné štúdie u zvierat.

Von Willebrandova choroba

U von Willebrandovej choroby je vzhľadom na autozomálnu dedičnosť situácia iná. Ženy sú viac ohrozené ako muži, pretože je u nich riziko krvácania pri menštruácii, tehotenstve, pri pôrode a po narodení dieťaťa a pri gynekologických komplikáciách. Na základe postmarketingových poznatkov sa substitúcia faktorom VWF na liečbu a prevenciu akútneho krvácania odporúča. Nie sú dostupné žiadne klinické štúdie týkajúce sa použitia VWF v substituovej terapii počas gravidity a dojčenia.

Hemofília A

Nie sú k dispozícii skúsenosti týkajúce sa liečby počas gravidity a dojčenia vzhľadom na zriedkavý výskyt hemofílie A u žien.

Preto sa má VWF a FVIII používať počas gravidity a dojčenia iba v prípade, ak je to jednoznačne indikované.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Haemate P nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky sú založené na hláseniach z postmarketingových štúdií.

Súhrn bezpečnostného profilu:

U dospelých a dospievajúcich sa môžu počas liečby s Haemate P vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky:

Precitlivenosť alebo alergické reakcie, tromboembolické príhody a horúčka. Okrem toho sa môžu vytvoriť inhibítory FVIII a VWF.

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Tabuľka uvedená nižšie je podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA.

Frekvencie boli vyhodnotené podľa nasledujúcich konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Hypervolémie Haemolýza VWF inhibícia FVIII inhibícia	Neznáme Neznáme Veľmi zriedkavé Menej časté (PTP)* Veľmi časté (PUP)*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Hypersensitivita (alergická reakcia)	Veľmi zriedkavé
Poruchy ciev	Trombóza Tromboembolické príhody	Veľmi zriedkavé Veľmi zriedkavé

*Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Opis vybraných nežiaducich účinkov:

- Poruchy krvi a lymfatického systému

U pacientov po podaní veľkých dávok alebo častejšie podávaných dávok alebo ak sú prítomné inhibítory alebo sú v predoperačnej alebo pooperačnej chirurgickej starostlivosti je potrebné sledovať príznaky hypervolémie. Okrem toho u týchto pacientov s krvnou skupinou A, B a AB sa musia sledovať príznaky intravaskulárnej hemolýzy a/alebo klesajúce hodnoty hematokritu.

- Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V zriedkavých prípadoch sa vyskytla horúčka.

- Poruchy imunitného systému

Precitlivenosť alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie alebo štipanie v mieste podania, triašku, začervenanie, žihľavku, bolesť hlavy, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, pocit tiesne na hrudníku, mravenčenie, dávenie a sipot) boli pozorované veľmi zriedkavo a môžu v niektorých prípadoch progredovať do ťažkej anafylaxie (vrátane šoku).

Von Willebrandova choroba

- Poruchy krvi a lymfatického systému

U pacientov s von Willebrandovou chorobou (VWD), najmä u pacientov s VWD typu 3, môžu veľmi zriedkavo vzniknúť neutralizujúce protilátky (inhibítory) proti VWF. Ak tieto inhibítory vzniknú, prejaví sa to nedostatočnou klinickou odpoveďou na liečbu. Tieto protilátky sú precipitačné a môžu sa vyskytnúť

spolu s anafylaktickými reakciami. Z tohoto dôvodu sa pacientom so sklonom k anafylaktickej reakcii má vyšetiť prítomnosť inhibítora.

Vo všetkých týchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum pre liečbu hemofílie.

- Poruchy ciev

Riziko trombotických / tromboembolických príhod (vrátane pľúcnej embólie) je veľmi nízke.

Pacientom, ktorým sa podávajú lieky s VWF ako liečivom, sa môže výrazne zvýšiť hladina FVIII:C v plazme, čím sa zvyšuje riziko tromboembolických príhod (pozri tiež časť 4.4).

Hemofília A

- Poruchy krvi a lymfatického systému

U pacientov s hemofíliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane Haemate P, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa môže prejaviť ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

Informácie o bezpečnosti s ohľadom na transmisívne agensy pozri v časti 4.4.

Pediatrická populácia

U detí sa očakáva rovnaká frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich účinkov ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania VWF a FVIII. Napriek tomu riziko trombózy nemôže byť v prípade vysokého predávkovania vylúčené, zvlášť u liekov s VWF ako liečivom, ktoré majú vysoký obsah FVIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemoragiká: koagulačné faktory, koagulačný faktor VIII a von Willebrandov faktor v kombinácii

ATC kód: B02BD06

Von Willebrandov faktor

Haemate P pôsobí rovnako ako endogénny VWF.

Okrem toho, že von Willebrandov faktor (VWF) je proteín chrániaci faktor VIII, sprostredkuje adhéziu krvných doštičiek v mieste poranenia cievy a hrá úlohu v agregácii krvných doštičiek.

Podanie VWF umožňuje korekciu hemostatických abnormalít, ktoré sa prejavujú u pacientov s deficitom VWF (VWD) na dvoch úrovniach:

- VWF znovu obnovuje adhéziu krvných doštičiek na cievy subendotel v mieste poranenia cievy (tým, že viaže cievy subendotel a membránu doštičiek), sprostredkuje primárnu hemostázu, čo sa prejaví skrátením krvácania. Tento účinok sa prejaví okamžite a je vo veľkej miere závislý na vysokom obsahu vysokomolekulárnych VWF multimérov.
- VWF spôsobuje oneskorenú korekciu asociovaného deficitu FVIII. Pri intravenóznom podaní VWF viaže endogénny FVIII (ktorý je pacientom normálne produkovaný) a stabilizáciou tohto faktora predchádza jeho rýchlej degradácii. Z tohto dôvodu podávanie čistého VWF (liek VWF s nízkou hladinou FVIII) normalizuje hladinu FVIII:C, a to sekundárnym účinkom s miernym oneskorením po prvej infúzii.

Podaním lieku FVIII:C s obsahom VWF sa obnovuje normálna hladina FVIII:C bezprostredne po prvej infúzii.

Faktor VIII

Haemate P pôsobí rovnako ako endogénny F VIII.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. Po podaní pacientovi s hemofiliou sa faktor VIII viaže na von Willebrandov faktor v krvnom obehu pacienta.

Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor aktivovaného faktora IX, urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín následne premieňa fibrinogén na fibrín a môže vzniknúť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha koagulácie krvi viazaná na pohlavie spôsobená zníženou hladinou faktora VIII, ktorá vyvoláva ťažké krvácanie do kĺbov, svalov a vnútorných orgánov, a to buď spontánne, alebo v dôsledku úrazu alebo pri chirurgickom výkone. Plazmatické hladiny faktora VIII sa pri substitučnej terapii zvyšujú a týmto spôsobom umožňujú prechodnú úpravu nedostatku faktora a sklonu ku krvácaniu.

Je potrebné poznamenať, že ročná miera krvácania (ABR, annualized bleeding rate) nie je porovnateľná medzi rôznymi koncentrátnami faktorov a medzi rôznymi klinickými štúdiami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Von Willebrandov faktor

Farmakokinetické parametre pre Haemate P boli merané u 28 pacientov s von Willebrandovou chorobou [typ 1 n=10; typ 2A n=10; typ 2M n= 1, typ 3 n=7] v nekrvácavom stave. Stredný polčas VWF:RCo (jeden oddelený model) bol 9,9 hodín (rozpätie: 2,8 až 51,1 hodín).

Stredný počiatkový polčas bol 1,47 hodín (rozpätie: 0,28 až 13,86 hodín). Stredné *in vivo* recovery VWF:RCo aktivity bolo 1,9 (IU/dl)/(IU/kg) [rozpätie: 0,6 až 4,5 (IU/dl)/(IU/kg)] Stredné AUC bolo 1664 IU/dl*h (rozmedzie 142 až 3846 IU/dl*h) , stredné MRT bolo 13,7 hodín (rozpätie: 3,0 až 44,6 hodín) a priemerný klírens bol 4,81 ml/kg/h (rozpätie: 2,08 až 53,0 ml/kg/h).

Vrchol plazmatickej hladiny VWF sa dosiahne zvyčajne asi za 50 minút po podaní injekcie. Vrchol hladiny FVIII sa dosiahne medzi 1 až 1,5 hodiny po injekcii.

Faktor VIII

Po intravenóznei injekcii dochádza k rýchlemu zvýšeniu plazmatickej aktivity FVIII (FVIII:C), nasleduje rýchle zníženie aktivity a potom pomalé znižovanie aktivít. V štúdiách uskutočnených na pacientoch s hemofiliou A sa uvádza stredný polčas 12,6 hodín (rozpätie: 5,0 až 27,7 hodín). Stredné *in vivo* recovery FVIII bolo zaznamenané 1,73 IU/dl na IU/kg (rozpätie: 0,5 až 4,13).

Stredný čas zadržania (MRT) bol v jednej štúdií zaznamenaný 19,0 hodín (rozpätie 14,8 - 40,0 hodín), stredný priestor pod krivkou (AUC) bol 36,1 (%*hodín)/(IU/kg) (rozpätie 14,8 - 72,4 (%*hodín)/(IU/kg), stredný klírens 2,8 ml/h/kg (rozpätie:1,4 - 6,7 ml/h/kg).

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje u pacientov mladších ako 12 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Haemate P obsahuje ako liečivá faktor VIII a von Willebrandov faktor, ktoré sú normálnymi zložkami ľudskej plazmy a pôsobia ako endogénne zložky plazmy. Aplikácia jednotlivých dávok Haemate P u rôznych živočíšnych druhov nevykazovala toxické účinky. Predklinické štúdie s opakovaným podávaním dávok (chronická toxicita, kancerogenita a mutagenita) sa z dôvodu vzniku protilátok, ktoré sa tvoria po podaní heterológnej ľudskej bielkoviny, nemohli robiť na konvenčných živočíšnych modeloch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Ľudský albumín

Kyselina aminosoctová

Chlorid sodný

Trinátriumcitrát

Hydroxid sodný alebo kyselina chlorovodíková (v malých množstvách na úpravu pH)

Dodávané rozpúšťadlo: Voda na injekciu 10 ml

6.2 Inkompatibility

Liek sa nesmie miešať s inými liekmi, riedidlami a rozpúšťadlami s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v časti 6.1.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita lieku po rekonštitúcii bola dokázaná počas 8 hodín pri teplote miestnosti (max. +25 °C). Z mikrobiologického hľadiska a preto, že neobsahuje konzervačné látky, sa má Haemate P použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, môže sa uchovávať max. 8 hodín pri teplote miestnosti.

Raz keď je liek natiahnutý do striekačky, má sa použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Haemate P uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke. Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorné obaly

Injekčná liekovka s práškom:

500 IU FVIII:C / 1200 IU VWF:Rco: Injekčná liekovka z bezfarebného odliateho skla typu II (Ph.Eur), uzatvorená gumovou infúznou zátkou (bez obsahu latexu), plastovým diskom a hliníkovým viečkom.

Injekčná liekovka na rozpúšťadlo (pre vodu na injekciu):

Injekčná liekovka z rúrkového skla s upraveným vnútorným povrchom, sklo typu I (Ph.Eur.) bezfarebná, uzatvorená gumovou zátkou (bez obsahu latexu), plastovým diskom a hliníkovým viečkom.

Veľkosť balenia

Škatuľka s 500 IU FVIII:C / 1200 IU VWF:Rco obsahuje:

- 1 injekčná liekovka s práškom
- 1 injekčná liekovka s 10 ml vody na injekciu
- 1 filtračná prenosová súprava 20/20

Aplikačná súprava (vnútorná škatuľka) obsahuje:

- 1 jednorazová 10 ml injekčná striekačka
- 1 súprava na podanie do žily
- 2 alkoholové tampóny
- 1 nesterilná náplast

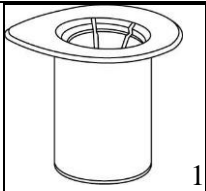
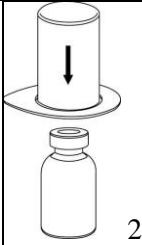
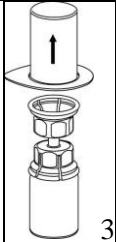
6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

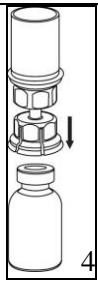

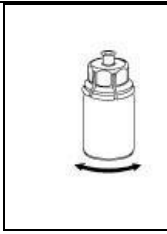
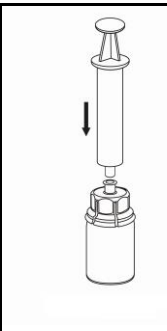
Všeobecné pokyny

- Roztok má byť číry alebo slabo opalizujúci. Po filtrácii/natiahnutí (pozri ďalej) sa rekonštituovaný produkt pred aplikáciou vizuálne skontroluje, či neobsahuje častice alebo zmenu sfarbenia. Aj v prípade striktného dodržiavania postupu rozpúšťania prášku je možné pozorovať niekoľko vločiek alebo častíc. Tieto čiastočky sa úplne odstránia filtrom, ktorý je súčasťou Mix2Vial zariadenia. Filtrácia nemá vplyv na vypočítané dávky. Nepoužívajte viditeľne zakalené roztoky alebo roztoky, ktoré po filtrácii ešte obsahujú vločky alebo častice.
- Prášok musí byť zmiešaný (rekonštituovaný) s rozpúšťadlom (tekutinou) a natiahnutý z injekčnej liekovky za aseptických podmienok.

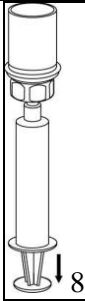
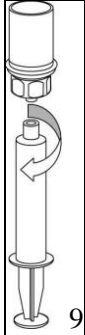
Rekonštitúcia

Zohrejte rozpúšťadlo na teplotu miestnosti. Pred otvorením Mix2Vial balenia z liekovky so substanciou odstráňte ochranné viečka a zátky očistite dezinfekčným roztokom a vysušte .

 <p>1</p>	1. Otvorte Mix2Vial balenie vyklopením viečka. Nevytáhuje Mix2Vial liekovku z blistra!
 <p>2</p>	2. Postavte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom na rovný a čistý povrch a pevne ju držte. Uchopte Mix2Vial spoločne s blistrom a zatlačte hrot konca modrého adaptéru priamo dole cez zátku liekovky s rozpúšťadlom.
 <p>3</p>	3. Opatrne odstráňte blister zo súpravy Mix2Vial tak, že ho držíte za okraj a ťaháte zvislo hore . Presvedčte sa, že ste vytiahli iba blistrový obal a nie Mix2Vial súpravu.

	<p>4. Postavte injekčnú liekovku s liekom na rovný a tvrdý povrch. Obráťte liekovku s rozpúšťadlom a pripojeným setom Mix2Vial a zatlačte hrot priehľadného konca adaptéra rovno dole cez zátku injekčnej liekovky s liekom. Rozpúšťadlo sa automaticky nasaje do liekovky s liekom.</p>
	<p>5. Uchopte jednou rukou časť setu uchytenuú na liekovke s liekom a druhou rukou časť setu uchytenuú na liekovke s rozpúšťadlom a odskrutkujte set opatrne na dve časti, aby sa zabránilo nadmernej tvorbe peny pri rozpúšťaní lieku. Odstráňte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pripojeným modrým adaptérom Mix2Vial setu.</p>
	<p>6. Jemne otáčate injekčnú liekovku s pripojeným priehľadným adaptérom kým sa liek úplne nerozpustí. Netrepte.</p>
	<p>7. Nasajte vzduch do prázdnej sterilnej injekčnej striekačky. Kým je liekovka s liekom postavená dnom dole, spojte injekčnú striekačku s nástavcom Mix2Vial Luer Lock a vstreknite vzduch do liekovky s liekom.</p>

Natiahnutie a aplikácia

	<p>8. Obráťte systém hore dnom a súčasne držte piest striekačky stlačený. Natiahnite roztok pomaly do striekačky vyťahovaním piestu.</p>
	<p>9. Po natiahnutí roztoku do striekačky, uchopte pevne valec striekačky (piest smeruje stále dole) a odpojte priehľadný adaptér Mix2Vial setu od striekačky.</p>

Na injekciu Haemate P je vhodné použiť jednorazové plastové injekčné striekačky, pretože roztoky tohto typu majú tendenciu priľnúť k zabrúsenému sklenenému povrchu, ktorý majú všetky sklenené injekčné striekačky.

Roztok podávajte pomaly intravenózne (pozri časť 4.2). Ubezpečte sa, že do naplnenej injekčnej striekačky neprenikla krv.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0158/84-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. júna 1984

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. septembra 2004

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Január 2020