

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Haemate P 250 j.m. FVIII/600 j.m. VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Haemate P 500 j.m. FVIII/1200 j.m. VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Haemate P 1000 j.m. FVIII/2400 j.m. VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu leczniczego Haemate P 250/600 j.m. zawiera nominalnie:

250 j.m. ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi (FVIII).

600 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda (VWF).

Po rekonstytucji w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF

Każda fiolka produktu leczniczego Haemate P 500/1200 j.m. zawiera nominalnie:

500 j.m. ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi (FVIII).

1200 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda (VWF).

Po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF.

Każda fiolka produktu leczniczego Haemate P 1000/2400 j.m. zawiera nominalnie:

1000 j.m. ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi (FVIII).

2400 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda (VWF).

Po rekonstytucji w 15 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 66.6 j.m./ml FVIII i 160 j.m./ml VWF

Moc czynnika VIII (j.m.) określa się przy użyciu metody chromogennej zgodnej z Farmakopeą Europejską. Swoista aktywność FVIII Haemate P wynosi około 2-6 j.m. czynnika VIII/mg białka.

Moc czynnika VWF (j.m.) jest mierzona za pomocą wiązania glikoproteiny IbM (VWF: GPIbM) i wyrażana w j.m. aktywności kofaktora ristocetyny (VWF:RCo).

Swoista aktywność VWF Haemate P wynosi około 5 – 17 j.m. VWF: RCo/mg białka.

Haemate P jest wytwarzany z ludzkiego osocza.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Sód:

Haemate P 250/600 j.m. oraz Haemate P 500/1200 j.m. zawiera około 113 mmol/l (2,6 mg/ml)

Haemate P 1000/2400 j.m. zawiera około 150 mmol/l (3,5 mg/ml)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Liofilizat w postaci białego lub jasnożółtego proszku, lub krucha, zestalona masa i bezbarwny, klarowny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba von Willebranda (VWD)

Profilaktyka i leczenie krwotoków lub krwawień powstających w trakcie zabiegów operacyjnych w przypadkach, gdy leczenie desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane.

Hemofilia A (wrodzony niedobór VIII czynnika)

Profilaktyka i leczenie krwawień u pacjentów z hemofilią A.

Produkt może być stosowany w terapii nabytego niedoboru VIII czynnika oraz w leczeniu pacjentów, u których występują przeciwciała przeciw VIII czynnikowi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie VWD i hemofilii A wymaga nadzoru lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń hemostatycznych.

Dawkowanie

Choroba von Willebranda:

Ważne, aby obliczać dawkę używając podanej liczby jednostek międzynarodowych (j.m.) VWF:RCo:

Zazwyczaj 1 j.m./kg VWF: RCo podnosi poziom VWF: RCo w krwioobiegu o 0,02 j.m./ml (2%).

Powinno się osiągnąć poziomy VWF: RCo rzędu > 0,6 j.m./ml (60%) i FVIII:C rzędu > 0,4 j.m./ml (40%).

Zazwyczaj do uzyskania hemostazy zaleca się 40-80 j.m. czynnika von Willebranda (VWF: RCo)/kg i 20-40 j.m. FVIII:C/kg masy ciała.

Może zaistnieć konieczność podania wstępnej dawki 80 j.m./kg czynnika von Willebranda, szczególnie u pacjentów chorych na 3 typ choroby von Willebranda, gdzie utrzymanie odpowiednich poziomów może wymagać większych dawek, niż w przypadku innych typów choroby von Willebranda.

Profilaktyka krwotoku w przypadku operacji lub ciężkiego urazu:

W celach profilaktyki nadmiernych krwawień podczas lub po operacji podawanie preparatu należy rozpocząć 1-2 godz. przed zabiegiem operacyjnym.

Następnie należy powtarzać podawanie określonej dawki co 12-24 godz. Dawka i długość leczenia zależą od klinicznego stanu pacjenta, typu i wielkości krwawienia oraz poziomów VWF: RCo i FVIII:C.

Stosując produkt z czynnikiem Willebranda, zawierający VIII czynnik, lekarz prowadzący powinien być świadom, że długotrwałe leczenie preparatem może spowodować nadmierny wzrost poziomu FVIII:C. Po 24-48 godz. leczenia, w celu uniknięcia niekontrolowanego wzrostu poziomu FVIII:C należy rozważyć zmniejszenie dawek i/lub wydłużenie okresu pomiędzy podaniem kolejnych dawek.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci jest uzależnione od masy ciała. Ogólnie rzecz biorąc, należy postępować wg tych samych zasad, co w przypadku dawkowania u osób dorosłych. Częstotliwość podawania powinna zależeć od klinicznej skuteczności leku u danego pacjenta.

Hemofilia A

Monitorowanie leczenia

W czasie leczenia należy właściwie oznaczyć poziomy VIII czynnika w celu odmierzenia właściwej dawki, która ma być podana pacjentowi oraz częstotliwości powtarzanych wlewów. Reakcje poszczególnych pacjentów na VIII czynnik mogą być zróżnicowane, z uwagi na różne poziomy odzysku oraz różne czasy półtrwania. Dawkowanie w oparciu o masę ciała może wymagać dostosowania w przypadku pacjentów z nadwagą lub niedowagą. Szczególnie w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności VIII czynnika w osoczu).

Pacjenci powinni być obserwowani pod kątem pojawienia się u nich inhibitorów VIII czynnika. Patrz także pkt 4.4.

Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej są zależne od tego, jak duży jest niedobór VIII czynnika od lokalizacji i zakresu krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta.

Ważne, aby obliczać dawkę używając podanej liczby jednostek międzynarodowych (j.m.) VWF:RC₀

Liczba podanych jednostek VIII czynnika wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), związanych z obecną normą WHO, dotyczącą produktów zawierających koncentrat VIII czynnika. Działanie VIII czynnika w osoczu jest wyrażone jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowej normy dot. VIII czynnika w osoczu).

Jedna j.m. aktywności VIII czynnika jest równa ilości VIII czynnika w jednym ml normalnego ludzkiego osocza.

Leczenie na żądanie

Przeliczenie wymaganej dawki VIII czynnika opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. VIII czynnika na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność osoczewego VIII czynnika o ok. 2% normalnego działania (2 j.m./dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała [kg] x pożądany wzrost poziomu VIII czynnika [% lub j.m./dl] x 0,5

Ilość wymagana do podania oraz częstotliwość podawania należy zawsze uzależnić od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów.

W razie wystąpienia następujących przypadków krwawienia, aktywność VIII czynnika nie powinna spaść poniżej podanych wartości dla aktywności w osoczu (w % lub j.m./dl) w odpowiadającym okresie. W przypadku krwawień i operacji chirurgicznych dawkowanie preparatu można oprzeć na wytycznych podanych w poniższej tabelce.

Rodzaj krwawienia/ zabiegu chirurgicznego	Terapeutyczny poziom aktywności VIII czynnika w osoczu (% lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny) / czas trwania leczenia (dni)
Krwawienia		
Niewielki wylew do stawów, krwawienie z mięśnia lub jamy ustnej	20-40	Powtarzać wlew co 12 do 24 godzin co najmniej przez 1 dzień do czasu ustąpienia bólu i ustania krwawienia lub wyleczenia
Rozległy wylew do stawów; wylew do mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać wlew co 12-24 godziny przez 3 do 4 dni lub więcej do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji
Krwotoki zagrażające życiu:	60-100	Powtarzać wlew co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		

Niewielkie zabiegi z ekstrakcją zęba włącznie	30-60	Co 24 godziny, co najmniej przez 1 dzień, do czasu wyleczenia.
Znaczne zabiegi chirurgiczne	80-100 (przed i pooperacyjnie)	Powtarzać wlew co 8 – 24 godziny do odpowiedniego zagojenia rany, następnie terapeutycznie przez co najmniej 7 dni do uzyskania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności VIII czynnika.

Profilaktyka

W celach profilaktyki długoterminowej krwawień u pacjentów z ostrą postacią hemofilii A - zwyczajowa dawka wynosi 20 do 40 j.m. VIII czynnika na kg masy ciała co 2-3 dni. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodym wieku, konieczne jest podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach.

Dzieci i młodzież

Brak danych pochodzących z badań klinicznych, dotyczących dawkowania Haemate P u dzieci.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produkt po rekonstrukcji, a przed podaniem należy ogrzać do temperatury pokojowej lub temperatury ciała. Wstrzykiwać dożylnie powoli, tempo infuzji/wstrzyknięcia dostosować do stanu pacjenta. Produkt po pobraniu do strzykawki, powinien zostać użyty natychmiast.

W przypadku gdy należy podać większe ilości produktu może on zostać podany w postaci infuzji. W tym celu należy przenieść produkt po rekonstrukcji do odpowiedniego zestawu do wlewów.

Tempo wstrzyknięcia lub infuzji nie powinno przekraczać 4 ml/min. Należy obserwować pacjenta w czasie podawania leku. Jeśli wystąpi jakakolwiek reakcja niepożądana, która może być związana z podaniem Haemate P tempo podawania należy zmniejszyć lub wstrzymać podawanie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta (patrz także pkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu polepszenia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa oraz numer serii podawanego produktu powinny być odnotowane.

Nadwrażliwość

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia tych objawów należy przerwać natychmiast podawanie produktu i skontaktować się z lekarzem.

Pacjentów należy poinformować o wczesnych sygnałach nadwrażliwości, jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego i anafilaksja. W przypadku wstrząsu należy przestrzegać aktualnych wytycznych dotyczących terapii wstrząsu.

Haemate 250 j.m FVIII/600 j.m VWF zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, więc można uznać iż jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Haemate 500 j.m FVIII/1200 j.m VWF zawiera 26 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,3% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Haemate 1000 j.m FVIII/2400 j.m VWF zawiera 52,5 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Choroba von Willebranda

Istnieje ryzyko powikłań zakrzepowych z zatorom płuc włącznie, szczególnie u pacjentów, u których stwierdzono czynniki ryzyka kliniczne lub morfologiczne (np. okresy okołoperacyjne bez prowadzenia profilaktyki przeciwzakrzepowej, przedłużające się unieruchomienia, otyłość, przedawkowanie, nowotwór). W związku z tym pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka należy obserwować na okoliczność wczesnych objawów zakrzepicy. Należy rozpocząć profilaktykę żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, zgodnie z aktualnymi zaleceniami.

Podając pacjentowi produkt VWF lekarz prowadzący powinien być świadomy, że długotrwałe leczenie może spowodować nadmierny wzrost FVIII:C. U pacjentów otrzymujących produkty VWF zawierające czynnik FVIII, należy badać poziom FVIII:C w osoczu w celu niedopuszczenia do utrzymujących się nadmiernych poziomów FVIII:C w osoczu, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko zakrzepicy. Należy rozważyć włączenie środków przeciwzakrzepowych.

U pacjentów chorujących na chorobę von Willebranda (VWD), zwłaszcza typ 3 choroby, mogą pojawić się neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Jeśli nie uzyskano oczekiwanych poziomów aktywności VWR:RC₀, lub jeśli krwawienie nie zostało zatrzymane właściwą dawką, należy przeprowadzić test w kierunku obecności inhibitora VWF. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora terapia może być nieskuteczna i należy rozważyć inne opcje leczenia.

Hemofilia A

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 50 dni ekspozycji, ale trwa ono przez całe życie, chociaż pojawia się niezbyt często.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitorów będzie zależeć od miana inhibitorów, przy czym, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani, pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczą aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, terapia zastępcza czynnikiem FVIII może zwiększyć ryzyko tych zaburzeń.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Ocena bezpieczeństwa pod kątem zanieczyszczeń wirusowych

Standardowe środki stosowane w celu przeciwdziałania zakażeniom, wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z krwi i osocza ludzkiego, obejmują właściwy dobór dawców, badanie poszczególnych donacji oraz puli osocza na obecność swoistych markerów zakażenia oraz stosowanie procedur inaktywacji/usuwania wirusów na etapie produkcji. Mimo tego, stosując terapię przy użyciu środków farmaceutycznych produkowanych na bazie ludzkiej krwi lub osocza nie da się całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanymi lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów.

Wyżej wspomniane metody są uważane za skuteczne w stosunku do zapobiegania przenoszeniu wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz do takich wirusów bezotoczkowych jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV).

Podjęte środki mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19.

Zakażenie parwowirusem B19 może mieć poważne skutki dla kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. anemia hemolityczna).

Należy rozważyć szczepienie (zapalenie wątroby typu A i B) w przypadku pacjentów, którzy regularnie/okresowo otrzymują produkty FVIII/VWF wytworzone na bazie ludzkiego osocza.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję z użyciem Haemate P nie były prowadzone.

Choroba von Willebranda

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

Hemofilia A

Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet brak badań dotyczących stosowania VIII czynnika podczas ciąży i karmienia piersią.

W związku z tym VWF i FVIII powinny być stosowane podczas ciąży i laktacji tylko jeżeli istnieją wyraźne wskazania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Haemate P nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe dane na temat działań niepożądanych są oparte na doświadczeniach zebranych po wprowadzeniu produktu na rynek.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas leczenia preparatem Haemate P u młodzieży i dorosłych mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Reakcje nadwrażliwości lub alergiczne, epizody zakrzepowo-zatorowe oraz gorączka. Ponadto u pacjentów może dojść do powstania inhibitorów FVIII i VWF.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Działania niepożądane w zależności od częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hiperwoleミア Hemoliza Inhibicja czynnika VWF Inhibicja czynnika VIII	Nieznana Nieznana Bardzo rzadko Niezbyt często (PUL)* Bardzo często (PUN)*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje alergiczne)	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica Epizody zakrzepowo-zatorowe	Bardzo rzadko Bardzo rzadko

*Częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL= pacjenci uprzednio leczeni, PUN= pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych reakcji niepożądanych

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Jeśli niezbędne jest podawanie dużych dawek lub częste podawanie, lub gdy obecne są inhibitory lub w przypadku opieki przed- i pooperacyjnej, wszystkich pacjentów należy obserwować w kierunku hiperwolemii. Ponadto pacjentów z grupami krwi A, B i AB należy obserwować w kierunku objawów hemolizy wewnątrznaczyniowej i/lub zmniejszających się wartości hematokrytu.

- Zaburzenia ogólne i w miejscu podania

Bardzo rzadkie przypadki gorączki.

- Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko może wystąpić nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu iniekcji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywka uogólniona, ból głowy, skórny odczyn alergiczny (pokrzywka), spadek ciśnienia tętniczego, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą doprowadzić do ostrej anafilaksji (w tym wstrząsu).

Choroba von Willebrandta

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U pacjentów cierpiących na VWD, zwłaszcza typ 3 choroby, mogą bardzo rzadko pojawić się neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Objawem obecności inhibitorów jest niewystarczająca reakcja kliniczna. Przeciwciała wytrącają się i mogą pojawić się przy reakcjach anafilaktycznych. W związku z tym pacjenci, u których zaobserwowano reakcję anafilaktyczną powinni być poddani badaniu na obecność inhibitora.

W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

- Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko istnieje ryzyko epizodów zakrzepowych / zakrzepowo-zatorowych (z zatorowością płucną włącznie).

U pacjentów otrzymujących produkty VWF utrzymujące się nadmierne poziomy FVIII:C w osoczu mogą zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowych (patrz także punkt 4.4)

Hemofilia A

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Haemate P. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, może się to objawiać jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna.

W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Bezpieczeństwo odnośnie przenoszenia czynników zakaźnych patrz pkt. 4.4

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i nasilenie reakcji niepożądanych u dzieci są porównywalne, jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

fax.: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zarejestrowano objawów przedawkowania VWF i FVIII. Jednakże nie można wykluczyć ryzyka zakrzepicy w przypadku zastosowania nadzwyczaj wysokich dawek, zwłaszcza produktów VWF zawierających FVIII w wysokim stężeniu.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki przeciwkrwotoczne: połączone czynniki koagulacji krwi, czynnik von Willebranda i VIII czynnik

Kod ATC: B02BD06

Czynnik von Willebranda

Haemate P zachowuje się tak samo, jak endogenny VWF.

Prócz roli białka chroniącego VIII czynnik, czynnik von Willebranda bierze udział w adhezji płytek do miejsca zranienia naczynia i gra główną rolę w agregacji płytek.

Podawanie VWF pozwala na skorygowanie nieprawidłowości hemostatycznych, powstałych u pacjentów cierpiących na niedobór VWF na dwóch poziomach:

- VWF powoduje prawidłową adhezję płytek do tkanki podśródbłonkowej naczynia w miejscu jego uszkodzenia (ponieważ wiąże się z tkanką podśródbłonkową naczynia i błoną tkankową), zapewniając zasadniczą hemostazę, co widać poprzez skrócenie czasu krwawienia. Ten efekt ma miejsce natychmiast i wiadomo, że zależy w dużej mierze od wysokiej zawartości multimerów VWF o wysokiej masie cząsteczkowej.
- VWF przyczynia się do wyrównania – z niewielkim opóźnieniem niedoboru FVIII. Podawany dożylnie VWF wiąże się z endogennym FVIII (produkowanym przez pacjenta), i poprzez stabilizowanie tego czynnika, przeciwdziała jego nagłej degradacji. Z tego względu efektem pośrednim pierwszej infuzji czystego VWF (produkt VWF z niskim poziomem FVIII) jest przywrócenie, z niewielkim opóźnieniem, normalnego poziomu FVIII:C.

Podawanie preparatu VWF zawierającego FVIII:C przywraca normalny poziom FVIII:C natychmiast po pierwszej infuzji.

Czynnik VIII

Haemate P zachowuje się podobnie, jak endogenny FVIII.

Kompleks VIII czynnika i czynnika von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (VIII czynnika i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych.

Po infuzji dożylniej pacjentowi choremu na hemofilię, VIII czynnik wiąże się z czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia .

Aktywowany VIII czynnik działa jako kofaktor IX czynnika przyspieszając przekształcanie X czynnika w jego aktywną postać. Aktywowany X czynnik przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu. Hemofilia A jest to uwarunkowane płcią dziedziczne zaburzenie krzepnięcia krwi spowodowane zmniejszonym poziomem VIII czynnika, które powoduje rozległe krwotoki do stawów, mięśni lub organów wewnętrznych, samoistne bądź spowodowane wypadkiem lub urazem chirurgicznym. Poprzez terapię zastępczą poziom VIII czynnika w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i ustąpienie tendencji do krwawień.

Należy zauważyć, że średnioroczny wskaźnik krwawienia nie jest porównywalny między różnymi koncentratami czynników i pomiędzy różnymi badaniami klinicznymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne.

Czynnik von Willebranda

Farmakokinetykę preparatu Haemate P oceniono na 28 pacjentach chorych na VWD [typ 1 n=10; typ 2A n=10; typ 2M n=1, typ 3 n=7] przy braku krwawienia. Średni końcowy okres półtrwania VWF: RCo (dwuprzędziałowy model) wynosił 9,9 godzin (zakres: 2,8 do 51,1 godzin).Średni początkowy okres

półtrwania wynosił 1,47 godzin (zakres: 0,28 do 13,86 godzin). Średni odzysk *in vivo* aktywności VWF: RCo wynosił 1,9 (j.m./dl)/(j.m./kg) [zakres: 0,6 do 4,5 (j.m./dl)/(j.m./kg)]. Średnia wartość pola pod krzywą AUC wynosiła 1664 j.m./dl*h (zakres 142 do 3846 j.m./dl*h), średni czas obecności leku w organizmie MRT wynosił 13,7 h (zakres 3,0 do 44,6 godzin) a średnia wartość klirensu wynosi 4,81 ml/kg/h (zakres 2,08 do 53,0 ml/kg/h).

Najwyższe poziomy VWF w osoczu zwykle występują po ok. 50 min po iniekcji. Najwyższy poziom FVIII występuje między 1-1,5 godz. po iniekcji.

Czynnik VIII

Po wstrzyknięciu dożylnym następuje gwałtowny wzrost aktywności VIII czynnika w osoczu (FVIII:C) po którym następuje gwałtowny spadek aktywności i zmniejsza się tempo słabnięcia aktywności. W badaniach przeprowadzonych na pacjentach chorych na hemofilię A stwierdzono średni czas półtrwania 12,6 godz. (zakres: 5,0 do 27,7 godzin). Uzyskano ogólny średni poziom odzysku FVIII *in vivo* 1,73 j.m./dl na j.m./kg (zakres 0,5 do 4,13). W jednym badaniu średni czas obecności leku w organizmie (MRT) wynosił 19,0 godzin (zakres 14,8 do 40 godzin), średnia wartość pola pod krzywą (AUC) wyniosła 36,1 (%*h)/(j.m./kg)(zakres 14,8 do 72,4 (%*h)/(j.m. kg), średnia wartość klirensu wynosi 2,8 ml/h/kg (zakres 1,4 do 6,7 ml/h/kg).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w wieku poniżej 12 lat nie są dostępne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Haemate P zawiera VIII czynnik i czynnik von Willebranda jako składniki aktywne, pochodzące z ludzkiego osocza i działające jako endogenne składniki osocza. W wyniku podawania pojedynczych dawek Hamate P różnym gatunkom zwierząt nie stwierdzono efektów toksycznych. Przedkliniczne badania polegające na wielokrotnym podawaniu (toksyczność przewlekła, rakotwórczość i mutagenność) nie mogą być wykonywane na konwencjonalnych modelach zwierzęcych z powodu rozwoju przeciwciał po podaniu heterologicznych białek ludzkich.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1

Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Albumina ludzka

Glicyna

Sodu chlorek

Sodu cytrynian

Sodu wodorotlenek lub kwas solny (w małych ilościach do ustalenia pH)

Dolączony rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań 5/10/15 ml

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, rozcieńczalnikami i rozpuszczalnikami z wyjątkiem wymienionych w pkt. 6.1

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji stabilność fizykochemiczna utrzymuje się w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) przez 3 godziny. Z mikrobiologicznego punktu widzenia i z uwagi na fakt, że Haemate P nie zawiera środków konserwujących, produkt po rekonstytucji powinien być natychmiast wykorzystany. W przeciwnym wypadku można przechowywać go do 3 godzin w temperaturze pokojowej.

Po pobraniu do strzykawki produkt powinien zostać natychmiast zużyty.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania bezpośrednie

Fiołki z proszkiem:

Haemate P 250 j.m. FVIII/600 j.m. VWF: fiołka ze szkła typu I (Ph. Eur.), zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej (bezlataksowy), plastikowym dyskiem i aluminiowym kapslem.

Haemate P 500 j.m. FVIII/1200 j.m. VWF i Haemate P 1000 j.m. FVIII/2400 j.m. VWF: fiołka ze szkła typu II (Ph. Eur.), zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej (bezlataksowy), plastikowym dyskiem i aluminiowym kapslem.

Fiołki z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań):

Fiołki ze szkła typu I (Ph.Eur.) zamknięte korkiem z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej (bezlataksowy), plastikowym dyskiem i aluminiowym kapslem.

Zestaw do podawania: 1 system do transferu 20/20 z filtrem, 1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 5 (10;20) ml, 1 zestaw do wkłucia, 2 waciki nasączone alkoholem, 1 niejałowy plaster.

Dostępne opakowania:

Opakowanie z produktem leczniczym, w dawce 250 j.m. FVIII/600 j.m VWF:

1 fiołka z proszkiem

1 fiołka z 5 ml wody do wstrzykiwań

1 system do transferu 20/20 z filtrem

Zestaw do podawania (opakowanie wewnętrzne)

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 5 ml

1 zestaw do wkłucia

2 waciki nasączone alkoholem

1 niejałowy plaster.

Opakowanie z produktem leczniczym, w dawce 500 j.m. FVIII/ 1200 VWF:

1 fiołka z proszkiem

1 fiołka z 10 ml wody do wstrzykiwań

1 system do transferu 20/20 z filtrem

Zestaw do podawania (opakowanie wewnętrzne)

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml 1 zestaw do wkłucia

2 waciki nasączone alkoholem

1 niejałowy plaster.

Opakowanie z produktem leczniczym, w dawce 1000 j.m. FVIII/ 2400 j.m. VWF:

1 fiołka z proszkiem

1 fiołka z 15 ml wody do wstrzykiwań

1 system do transferu 20/20 z filtrem

Zestaw do podawania (opakowanie wewnętrzne)

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 20 ml

- 1 zestaw do wklucia
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 niejałowy plaster.

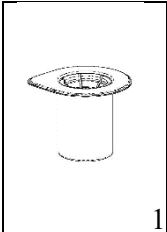
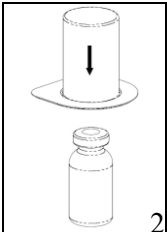
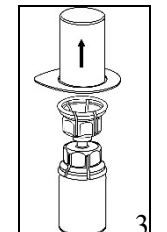
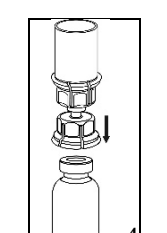
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

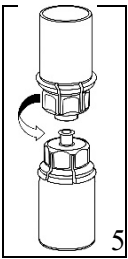

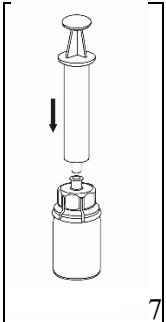
Informacje ogólne:

- Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący. Przed podaniem, po przefiltrowaniu /pobieraniu (patrz poniżej) zrekonstruowany produkt powinien zostać oceniony wizualnie w celu wykluczenia obecności osadu i przebarwień. Nawet w przypadku poprawnego przebiegu procesu rekonstrukcji mogą pojawić się pojedyncze strąty lub cząstki. Filtr będący częścią urządzenia Mix2Vial usuwa je całkowicie. Proces filtracji nie ma wpływu na wyliczoną dawkę. Nie używać roztworu, który jest mętny lub zawiera osad po przefiltrowaniu.
- Proces rekonstrukcji oraz pobierania produktu do strzykawki powinien się odbywać w warunkach aseptycznych.

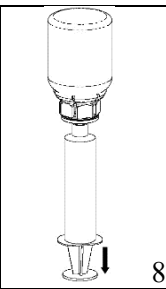
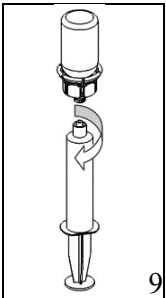
Rekonstrukcja

Doprowadzić roztwór do temperatury pokojowej. Upewnić się, że nasadki z obu fiolek (z Haemate P i z rozpuszczalnikiem) zostały usunięte, a następnie przetrzeć powierzchnię gumowych korków antyseptycznym roztworem i zostawić do wyschnięcia przed otwarciem opakowania Mix2Vial.

 <p>1</p>	<p>1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając folię zabezpieczającą. Nie wyjmować Mix2Vial z blistra.</p>
 <p>2</p>	<p>2. Umieścić fiołkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiołki rozpuszczalnika i naciskając pionowo w dół przebić korek fiołki rozpuszczalnika.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć blister pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie blister a nie cały zestaw Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Umieścić fiołkę z Haemate P na czystej i gładkiej powierzchni. Odwrócić do góry dnem fiołkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej łącznikiem Mix2Vial. Naciskając przezroczystą końcówkę z igłą pionowo w dół przebić korek fiołki z Haemate P. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przetransferowany do fiołki z Haemate P.</p>

	<p>5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z Haemate P przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę z rozpuszczalnikiem także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części unikając nadmiernego tworzenia się piany podczas rozpuszczania Haemate P. Fiolkę po rozpuszczalniku wraz z niebieską końcówką zestawu Mix2Vial usunąć.</p>
	<p>6. Doprowadzić do pełnego rozpuszczenia produktu delikatnie poruszając ruchem obrotowym fiolkę z Haemate P z przyłączoną przezroczystą końcówką zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.</p>
	<p>7. Nabrać powietrza do pustej jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z Haemate P pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiołki z Haemate P.</p>

Pobieranie i podawanie

	<p>8. Przytrzymując tłok strzykawki odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok.</p>
	<p>9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) i odłączyć zestaw Mix2Vial od strzykawki.</p>

W celu wykonania iniekcji Haemate P należy używać plastikowych jednorazowych strzykawek, ponieważ roztwory tego typu mają tendencję do przylegania do powierzchni szkła wszystkich szklanych strzykawek.

Podawać roztwór w powolnej iniekcji lub wlewie dożylnym (patrz punkt 4.2.) uważając, aby nie spowodować aspiracji krwi do strzykawki wypełnionej produktem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenia nr: 4699; 4700; 4701

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 22 grudzień 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 luty 2014

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.09.2023