

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 faktora von Willebrand (VWF).

Haemate P 500 IU FVIII:C/1200 IU VWF:Rco po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekcie 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 pomocou testu väzby glykoproteínu IbM (VWF:GPIbM) a vyjadruje sa v IU aktivity ristocetínového kofaktora VWF (VWF:RCo). 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.

Vzhľad lyofilizátu je biely alebo bledožltý prášok alebo drobná pevná látka 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 hemofiáliou 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.

Obvykle 1 IU/kg VWF:RCo 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 faktora von Willebrand (VWF:RCo) a 20 - 40 IU FVIII:C/kg telesnej hmotnosti.

Úvodná dávka 80 IU/kg faktora von Willebrand môže byť vyžadovaná, 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.

Prevenencia hemorágie v prípade chirurgického zákroku alebo vážnej traumy:

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

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

Pri používaní lieku s faktorom von Willebrand obsahujúceho FVIII si má 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 má byť vždy orientovaná na klinickú účinnosť v individuálnom prípade.

Hemofília A:

Monitorovanie liečby

Počas liečby sa odporúča vhodným spôsobom stanovovať hladiny faktora VIII, čo pomôže určiť podávanú dávku a frekvenciu opakovaných infúzií. U jednotlivých pacientov sa môže reakcia na podávanie faktora VIII líšiť tým, že sú dosahované rôzne hladiny *in vivo* recovery 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 (aktivita 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 závisia od závažnosti deficitu faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

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

Počet podaných jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sa vzťahujú k 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 zistenia, 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 individuálnom prípade.

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 bolestí alebo zahojením.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalstva alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakovať každých 12 - 24 hodín, počas 3 - 4 dní alebo dlhšie, 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 ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII na 30 % - 60 % (IU/dl).

Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofíliou A sa obvykle podávajú dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dní. 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 použitie.

Liek rekonštituujte 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 príjemnou pre pacienta. Ak je už liek natiahnutý do striekačky, musí sa okamžite použiť.

Ak je potrebné podávať väčšie dávky faktora, môžu sa podávať tiež 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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivosť

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

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

Haemate P 500 IU FVIII:C/1200 IU VWF:Rco 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 prevádzania tromboprolaxie, 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 tromboembólii podľa aktuálnych odporúčaní.

Pri používaní lieku obsahujúceho faktor von Willebrand si ošetrujúci 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 majú sa zväžiť antitrombotické opatrenia.

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 zväžiť 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 Bethesdaových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky obsahu. 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, než v prípade inhibítorov vysokého titra.

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 zväžiť 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 existujúcimi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi môže substitučná liečba s FVIII zvýšiť kardiovaskulárne riziko.

Komplikácie súvisiace so zavedeným katétrom

Ak je potrebné použiť zariadenie na centrálny venózný prístup (CVAD), treba zväžiť riziko súvisiace s CVAD komplikáciami 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 iné 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 zväziť vhodné 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 ďalšie 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 substitučnej terapii u tehotných a dojčiacich žien.

Hemofília A

Nie sú k dispozícii skúsenosti týkajúce sa použitia faktora VIII 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 vychádzajú z postmarketingových skúseností.

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Precitlivosť 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	Hypervolémia 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 (alergické reakcie)	Veľmi zriedkavé
Poruchy ciev	Trombóza Tromboembolické príhody	Veľmi zriedkavé Veľmi zriedkavé

*Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi s 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 všetkých pacientov, u ktorých je potrebné podanie veľmi vysokých veľkých dávok alebo často opakovaných 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*

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa vyskytla horúčka.

- *Poruchy imunitného systému*

Precitlivosť alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štipanie v mieste podania infúzie, triašku, začervenanie, generalizovanú žihľavku, bolesť hlavy, vyrážku, hypotenziu, letargiu,

nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, 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 vyšetriť 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 zriedkavé.

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

Hemofília A

- *Poruchy krvi a lymfatického systému*

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane Haemate P, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa môže prejavovať 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 časť 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

Neboli hlásené žiadne príznaky predávkovania VWF a FVIII. Napriek tomu riziko trombózy nemôže byť v prípade vysokého predávkovania vylúčené, zvlášť u liekov obsahujúcich VWF a FVIII ako liečivá, ktoré majú vysoký obsah FVIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: B02BD06

Faktor von Willebrand

Haemate P pôsobí rovnako ako endogénny VWF.

Okrem toho, že faktor von Willebrand (VWF) je proteín chrániaci faktor VIII, sprostredkuje adhéziu krvných doštičiek v mieste poranenia cievy a hrá hlavnú 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 cievny subendotel v mieste poranenia cievy (tým, že viaže cievny subendotel a aj membránu doštičiek), čím sprostredkováva 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 s VWF obsahujúceho FVIII:C sa obnovuje normálna hladina FVIII:C bezprostredne po prvej infúzii.

Faktor VIII

Haemate P pôsobí rovnako ako endogénny FVIII.

Komplex faktora VIII/faktora von Willebrand sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a faktor von Willebrand) s odlišnými fyziologickými funkciami. Po podaní pacientovi s hemofiliou sa faktor VIII viaže na faktor von Willebrand v krvnom obehú 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 a má za následok ťažké krvácanie do kĺbov, svalov a vnútorných orgánov, a to buď spontánne, alebo v dôsledku poranenia, či už náhodného 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 koncentrátmi faktorov a medzi rôznymi klinickými štúdiami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Faktor von Willebrand

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 terminálny polčas VWF:RCo (dvojkompartimentový model) bol 9,9 hodín (rozpätie: 2,8 až 51,1 hodín).

Stredný počiatočný 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 aktivity. V štúdiách uskutočnených na pacientoch s hemofiliou A sa uvádza stredný polčas 12,6 hodín (rozpätie: 5,0 až 27,7 hodín). Celkové 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), stredná plocha pod krivkou (AUC) bola 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 faktor von Willebrand, ktoré sú pripravené z 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
Glycín
Citrónan sodný
Chlorid sodný

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

Dodávané rozpúšťadlo: Voda na injekcie 10 ml

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, riedidlami a rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.1.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita lieku po rekonštitúcii bola dokázaná počas 3 hodín pri teplote miestnosti (max. +25 °C). Z mikrobiologického hľadiska a preto, že Haemate P neobsahuje žiadne konzervačné látky, sa má rekonštituovaný liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, môže sa uchovávať max. 3 hodiny pri teplote miestnosti.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Haemate P uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajú v mrazničke. Uchovávajú injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorne 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 injekcie):

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

Veľkosť balenia

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

- 1 injekčnú liekovku s práškom
- 1 injekčnú liekovku s 10 ml vody na injekcie
- 1 filtračnú prenosovú súpravu 20/20

Aplikačná súprava (vnútorná škatuľka) obsahuje:

- 1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku
- 1 súpravu na podanie do žily
- 2 alkoholové tampóny
- 1 nesterilnú náplasť

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

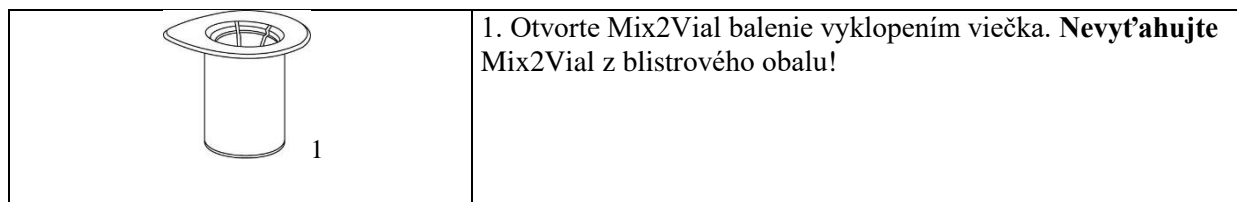
6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom




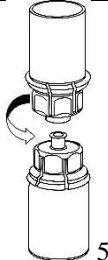

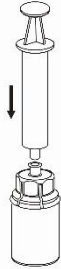
Všeobecné pokyny

- Roztok má byť číry alebo slabo opalizujúci. Po filtrácii/natiahnutí (pozri ďalej) sa má rekonštituovaný produkt pred aplikáciou vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a či nezmenil sfarbenie. 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.

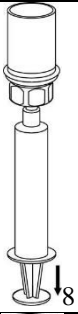
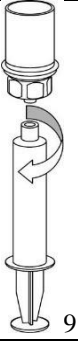
Rekonštitúcia

Zohrejte rozpúšťadlo na teplotu miestnosti. Pred otvorením Mix2Vial balenia sa presvedčte, že ochranné viečka z liekoviek s Haemate P a s rozpúšťadlom sú odstránené a zátky sú očistené dezinfekčným roztokom a nechané vyschnúť.



 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Postavte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom na rovný, čistý povrch a pevne ju držte. Uchopte Mix2Vial spoločne s blistrovým obalom a zatlačte hrot konca modrého adaptéra priamo dole cez zátku liekovky s rozpúšťadlom.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Opatrne odstráňte blistrový obal 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>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Postavte injekčnú liekovku s Haemate P na rovný a tvrdý povrch. Obráťte liekovku s rozpúšťadlom s pripojeným setom Mix2Vial a zatlačte hrot prieľadného konca adaptéra rovno dole cez zátku injekčnej liekovky s Haemate P. Rozpúšťadlo sa automaticky nasaje do liekovky s Haemate P.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Uchopte jednou rukou časť setu Mix2Vial uchytenú na liekovke s Haemate P a druhou rukou časť setu uchytenú na liekovke s rozpúšťadlom a odskrutkujte set opatrne na dve časti, aby sa zabránilo nadmernej tvorbe peny pri rozpúšťaní Haemate P. Odstráňte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pripojeným modrým adaptérom Mix2Vial setu.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Jemne otáčate injekčnú liekovku s Haemate P s pripojeným prieľadným adaptérom, kým sa látka úplne nerozpustí. Netrepte.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Nasajte vzduch do prázdnej sterilnej injekčnej striekačky. Kým je liekovka s Haemate P postavená dnom dole, spojte injekčnú striekačku s nastavcom Luer Lock súpravy Mix2Vial a vstreknite vzduch do liekovky s Haemate P.</p>

Natiahnutie a aplikácia

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

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

Roztok podávajte pomaly intravenózne (pozri časť 4.2), pričom sa ubezpečte, že do liekom naplnenej injekčnej striekačky neprenikla žiadna krv.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0158/84-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. júna 1984

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. septembra 2004

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Október 2023

11. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.