

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Haemate P

250 IU/500 IU/1000 IU

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně:

250/500/1000 IU Factor VIII coagulationis humanus (FVIII).

600/1200/2400 IU Factor von Willebrand humanus (VWF).

Po rekonstituci s 5/10 ml Haemate P 250/500 IU obsahuje 50 IU/ml FVIII a 120 IU/ml VWF.

Po rekonstituci s 15 ml Haemate P 1000 IU obsahuje 66,6 IU/ml FVIII a 160 IU/ml VWF.

Aktivita FVIII (IU) se stanovuje pomocí chromogenního testu podle Evropského lékopisu. Specifická aktivita FVIII Haemate P je přibližně 2 - 6 IU of FVIII/mg proteinu.

Aktivita VWF (IU) se vyhodnocuje podle aktivity kofaktoru ristocetinu (VWF:RCo) porovnané s mezinárodním standardem pro koncentrát von Willebrandova faktoru (WHO). Specifická aktivita VWF pro Haemate P je přibližně 5 - 17 IU VWF:RCo/mg proteinu.

Haemate P se vyrábí z plazmy lidských dárců.

Pomocná látka se známým účinkem:

Sodík:

250/500 IU – přibližně 113 mmol/l (2,6 mg/ml)

1000 IU – přibližně 150 mmol/l (3,5 mg/ml)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.

Bílý prášek a čiré, bezbarvé rozpouštědlo pro přípravu injekčního/infuzního roztoku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Von Willebrandova nemoc (VWD)

Profylaxe a léčba hemorhagie nebo krvácení při chirurgickém zákroku, jestliže samotná léčba desmopressinem (DDAVP) je neúčinná nebo kontraindikována.

Hemofilie A (vrožený deficit faktoru VIII)

Profylaxe a léčba krvácení u pacientů s hemofilií A.

Tento přípravek se užívá k doplnění deficitu faktoru VIII a při léčbě pacientů s protilátkami proti faktoru VIII.

4.2. Dávkování a způsob podání

Léčba VWD a hemofilie A by měla být vedena lékařem, který má zkušenosti s léčbou poruch hemostázy.

Dávkování

von Willebrandova nemoc:

Obecně, 1 IU/kg VWF:RCo zvýší hladinu VWF:RCo v oběhu o 0,02 IU/ml (2%).

Mělo by být dosaženo hladiny VWFRCo > 0,6 IU/ml (60%) a FVIII:C >0,4 IU/ml (40%).

Obvykle se doporučuje 40-80 IU/kg von Willebrandova faktoru (VWF:RCo) a 20-40 IU FVIII:C na kilogram tělesné hmotnosti k dosažení hemostázy.

Počáteční dávka 80 IU/kg von Willebrandova faktoru by se měla požadovat zvláště u pacientů s typem 3 von Willebrandovy nemoci, kde k udržení adekvátních hladin se požadují větší dávky než u jiných typů von Willebrandovy nemoci.

Prevence hemoragie v případech chirurgického zákroku nebo závažného traumatu:

K prevenci masivního krvácení během nebo po chirurgickém zákroku měla by být injekce přípravku podána 1 nebo 2 hodiny před chirurgickým zákrokem.

Odpovídající dávka by měla být podána každých 12-24 hodin. Dávka a délka trvání léčby závisí na klinickém stavu pacienta, na typu a závažnosti krvácení a hladinách obou faktorů VWF:RCo a FVIII:C.

Při používání přípravku s von Willebrandovým faktorem obsahujícím FVIII, by si ošetřující lékař měl být vědom, že pokračující léčba může způsobit nadměrný vzestup FVIII:C. Po 24-48 hodinách léčby, aby nedocházelo k nekontrolovanému vzestupu FVIII:C, je třeba zvážit snížení dávek a/nebo prodloužení intervalu mezi dávkami.

Pediatrická populace

Dávkování u dětí je založeno na tělesné hmotnosti, a proto se obecně řídí stejnými pokyny jako u dospělých. Četnost podání by měla být vždy orientována na klinický účinek u individuálních případů.

Hemofilie A:

Dříve neléčení pacienti

U dříve neléčených pacientů nebyla dosud stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Haemate P.

Nejsou k dispozici žádné údaje.

Monitorování léčby

V průběhu léčby se doporučuje vhodné stanovení hladin faktoru VIII k určení podávané dávky a frekvence opakovaných infuzí. Jednotliví pacienti se mohou lišit ve své odpovědi na faktor VIII, což se projevuje různými poločasů a recovery. Dávka vycházející z tělesné hmotnosti si může vyžádat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou. V případě větších chirurgických zákroků je nezbytné přesné monitorování průběhu substituční terapie pomocí koagulační analýzy (aktivita plazmatického faktoru VIII).

Pacienti by měli být monitorováni s ohledem na vývoj inhibitorů faktoru VIII. Viz také bod 4.4.

Dávkování a délka trvání substituční léčby závisí na závažnosti deficitu faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet podaných jednotek faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které odpovídají současnému standardu WHO pro přípravky faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě je vyjádřena buď v procentech (relativně k normální lidské plazmě) nebo přednostně v IU (relativně k mezinárodnímu standardu pro faktor VIII v plazmě).

1 mezinárodní jednotka aktivity faktoru VIII je ekvivalentní množství faktoru VIII v 1 ml normální lidské plazmy.

Požadovaná léčba

Výpočet požadovaného množství faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že podání 1 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti zvýší aktivitu faktoru VIII v plazmě asi o 2% (2 IU/dl) normální aktivity. Požadovaná dávka se vypočte podle následujícího vzorce:

Potřebný počet jednotek = tělesná hmotnost (kg) x požadovaný vzestup faktoru VIII (% nebo IU/dl) x 0,5

Množství, které má být podáno a frekvence podání by měly být vždy přizpůsobeny klinické účinnosti v individuálním případě.

V případě následujících krvácivých příhod by aktivita faktoru VIII neměla klesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl) v odpovídajícím období. Následující tabulka může být použita jako vodítko pro stanovení dávky při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Stupeň krvácení/ Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII v plazmě (% nebo IU/dl)	Četnost dávek (hodin), délka trvání (dny)
Krvácení		
Časná hemartróza, krvácení do svalů nebo do dutiny ústní	20 - 40	Opakovat každých 12-24 hodin. Nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se projevuje bolestí, nezastaví nebo nedojde ke zhojení.
Rozsáhlejší hemartróza , krvácení do svalů nebo hematom	30 - 60	Opakovat infuzi každých 12 – 24 hodin po dobu 3 – 4 dnů nebo déle dokud bolest a akutní nemohoucnost neustoupí
Život ohrožující krvácení	60 – 100	Opakovat infuze každých 8 – 24 hodin dokud nepomine ohrožení života
Chirurgické zákroky		
Menší operace včetně vytržení zubu	30 - 60	Každých 24 hodin, nejméně 1 den, až je dosaženo zhojení.
Velké chirurgické výkony	80 – 100 (před a po operaci)	Opakovat infuzi každých 8 – 24 hodin až do adekvátního zhojení rány, pak pokračovat v léčbě nejméně dalších 7 dní k udržení aktivity faktoru VIII na 30 – 60% (IU/dl)

Profylaxe

Na dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilií A se obvykle podává 20 – 40 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2 – 3 dnů. V některých případech zvláště u mladších pacientů, může být nutné podávat přípravek v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií o dávkování přípravku Haemate P u dětí.

Způsob podání

Pro intravenózní podání

Rekonstituujte přípravek tak, jak je popsáno v bodě 6.6. Před podáním je třeba rekonstituovaný přípravek zahřát na pokojovou nebo tělesnou teplotu. Podáván by měl být pomalu intravenózně rychlostí příjemnou pro pacienta. Přípravek natažený do injekční stříkačky se musí podat okamžitě.

V případě velkého množství faktoru, který má být podán, může být podána infuze. Pro tento účel se převede rekonstituovaný přípravek do schváleného infuzního setu.

Injekční nebo infuzní rychlost nemá přesáhnout 4 ml za minutu. Pozorujte pacienta, zda nemá bezprostřední reakci. Jestliže se nějaká reakce objeví, která je ve spojení s podáním Haemate P, je nutno rychlost infuze snížit nebo podání úplně zastavit, což závisí na klinickém stavu pacienta (viz bod 4.4).

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce jsou možné. Objeví-li se příznaky přecitlivělosti, pacienti by měli být poučeni, aby okamžitě přerušili používání přípravku a kontaktovali svého lékaře. Pacienti by měli být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí včetně kopřivky, generalizované kopřivky, tlaku na hrudi, sípotu, hypotenze a anafylaxe.

V případě šoku musí být dodrženy současné lékařské standardy pro léčbu šoku.

Haemate P obsahuje až 70 mg sodíku v 1000 IU. To by měli vzít v úvahu pacienti, kteří jsou na kontrolované sodíkové dietě.

Von Willebrandova choroba

U pacientů se známými klinickými nebo laboratorními rizikovými faktory (např. v perioperačním období bez provádění tromboprofylaxe, žádná časná mobilita, obezita, předávkování, rakovina) existuje riziko výskytu trombotických příhod včetně plicní embolie. Proto pacienti s tímto rizikem musí být sledováni na časné příznaky trombózy. Profylaxe proti žilní tromboembolii by měla být zahájena podle aktuálních doporučení.

Při použití přípravků s von Willebrandovým faktorem, ošetřující lékař by si měl být vědom, že pokračující léčba může mít za následek nadměrný vzestup FVIII:C. U pacientů, kteří dostávají přípravky obsahující FVIII a VWF je třeba sledovat plazmatické hladiny FVIII:C, aby se včas zabránilo vysokému nárůstu plazmatických hladin FVIII:C, které mohou být zvýšeným rizikem pro trombotické příhody, a měla by být nasazena antitrombotická opatření.

U pacientů s VWD, zvláště 3 typu, se mohou vyvinout neutralizující protilátky /inhibitory) proti VWF. Pokud nedojde k očekávanému vzestupu aktivity faktoru vWF:RCo v plazmě, nebo pokud není krvácení zvládnuto odpovídající dávkou, je třeba provést vyšetření na přítomnost inhibitorů faktoru VWF. U pacientů s vysokými hladinami inhibitorů, může být léčba neúčinná, a je třeba zvážit jiné léčebné možnosti.

Hemofilie A

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoli přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru FVIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může zvýšit substituční terapie s FVIII kardiovaskulární riziko.

Komplikace spojené s katetrizací

Pokud je požadován centrální žilní přístup (CVAD), je třeba zvážit riziko komplikací souvisejících s CVAD včetně lokálních infekcí, bakteriémie a trombózy v místě zavedení katetru.

Virová bezpečnost

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a zařazení účinných výrobních postupů na inaktivaci/eliminaci virů. Přesto jsou-li podávány léčivé přípravky připravené z lidské krve nebo plazmy, nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekčních agens. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV) a neobaleného viru hepatitidy A (HAV).

Opatření mohou mít omezený účinek u neobalených virů jako je parvovirus B19.

Infekce parvovirem B 19 může být závažná pro těhotné ženy (infekce plodu) a pro jedince s imunodeficitem nebo zvýšenou tvorbou červených krvinek (např. při hemolytické anemii).

Doporučuje se očkování (hepatitida A a B) u těch pacientů, kteří pravidelně nebo opakovaně dostávají přípravky FVIII/VWF pocházející z lidské plazmy.

V zájmu pacienta se důrazně doporučuje, aby vždy při každém podání Haemate P pacientovi, byl zaznamenán název a číslo šarže přípravku, aby bylo možno zpětně přiřadit číslo šarže přípravku k pacientovi.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly studovány žádné interakce VWF a FVIII s jinými léčivými přípravky.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie na zvířatech nebyly s Haemate provedeny.

von Willebrandova nemoc

Situace je různá u von Willebrandovy nemoci vzhledem k autosomální dědičnosti. Ženy jsou více ohroženy než muži, protože je u nich riziko přídatného krvácení, jako je menstruace, těhotenství, namáhavá činnost, porod dítěte a gynekologické komplikace. Na základě postmarketingových zkušeností se doporučuje substituční léčba faktorem VWF a prevence akutního krvácení. Nejsou k dispozici žádné klinické studie se substituční léčbou VWF u těhotných a kojících žen.

Hemofilie A

Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen, nejsou s použitím faktoru VIII v průběhu těhotenství a kojení žádné zkušenosti.

Proto VWF a FVIII by měl být používán během těhotenství a kojení jen v případě, že indikace jsou zcela jasné.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Haemate nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly získány z postmarketingových zkušeností.

Souhrn bezpečnostního profilu

Během léčby přípravkem Haemate P se mohou u dospělých a dospívajících objevit následující nežádoucí účinky:

Přecitlivělost nebo alergické reakce, tromboembolické příhody a horečka. Navíc se u pacientů mohou vyvinout inhibitory FVIII a VWF.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže je podle MedDRA klasifikace orgánových systémů.

Frekvence byly hodnoceny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$), velmi vzácné ($<1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Hypervolémie Haemolýza VWF inhibice FVIII inhibice	Není známo Není známo Velmi vzácné Méně časté (PTP)*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita (alergická reakce)	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Trombóza Tromboembolické příhody	Velmi vzácné Velmi vzácné

*Četnost vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti

Popis vybraných nežádoucích účinků

- *Poruchy krve a lymfatického systému*

Jestliže jsou vyžadované opakovaně vysoké nebo četnější dávky, nebo jsou-li přítomny inhibitory nebo v předoperační nebo pooperační chirurgické péči, by měli být všichni pacienti sledováni na příznaky hypervolemie. U pacientů s krevní skupinou A, B a AB by měly být sledovány příznaky intravaskulární hemolýzy a/nebo klesající hodnoty hematokritu.

- *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Velmi vzácně byla pozorována horečka.

- *Poruchy imunitního systému*

Přecitlivělost nebo alergické reakce byly pozorovány velmi vzácně (které se mohou projevit angioedémem, pálením a štípáním v místě podání, zimnicí, zarudnutím, generalizovanou kopřivkou, bolestí hlavy, vyrážkou, hypotenzí, letargií, nevolností, neklidem, tachykardií, tlakem na prsou, mravenčením, zvracením, sípotem) a mohou v některých případech vyústit v těžkou anafylaxi (včetně šoku).

Von Willebrandova nemoc

- *Poruchy krve a lymfatického systému*

U pacientů s VWD, zvláště typu 3, mohou velmi vzácně vzniknout neutralizující protilátky (inhibitory) proti VWF. Jestliže se objeví tyto inhibitory, může to manifestovat neadekvátní klinickou odpověď. Tyto protilátky jsou precipitující a mohou se objevit spolu s anafylaktickými reakcemi.

Z toho důvodu by u pacientů se sklonem k anafylaktické reakci měla být stanovena přítomnost inhibitoru.

U všech těchto případů se doporučuje kontaktovat specializované centrum pro léčbu hemofilie.

- *Cévní poruchy*

Riziko trombotických / tromboembolických příhod (včetně plicní embolie) je velmi vzácné.

U pacientů, kteří dostávají přípravky VWF, mohou významně stoupnout hladiny FVIII:C v plazmě a může se tak zvýšit riziko trombotických příhod (viz také bod 4.4).

Hemofilie A

- *Poruchy krve a lymfatického systému*

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku Haemate P. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V takových případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Informace o bezpečnosti vzhledem k přenosným agens viz bod 4.4.

Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků bude stejná u dětí jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Žádné příznaky předávkování s VWF a FVIII nebyly pozorovány. Přesto riziko trombózy nemůže být vyloučeno v případě velkého předávkování, zvláště přípravky obsahujícími FVIII a VWF s vysokým obsahem FVIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragika: krevní koagulační faktory, kombinace von Willebrandova faktoru a koagulačního faktoru VIII
ATC kód: B02BD06

Von Willebrandův faktor

Haemate P se chová stejně jako endogenní VWF.

Spolu ke své roli jako faktor VIII chránící bílkoviny, von Willebrandův faktor zprostředkovává adhezi destiček na poškozený cévní epitel a hraje hlavní roli v agregaci destiček.

Podání VWF dovoluje korekci hemostatických abnormalit projevující se u pacientů, kteří trpí deficitem VWF (VWD) ve dvou hladinách:

- VWF obnovuje adhezi destiček k cévnímu subendotelu v místě cévního poškození (tím, že se váže k subendotelu cév i k membráně krevní destičky), což zajišťuje primární hemostázu, což se projeví zkrácením doby krvácení. Tento účinek se projeví okamžitě a jak je známo je závislý na úrovni polymerizace proteinu.
- VWF vyvolává pozdní korekci asociačního deficitu FVIII. Při intravenózním podání se VWF váže na endogenní FVIII (který je produkován normálně pacientem) stabilizací tohoto faktoru zabraňuje jeho rychlé degradaci. Z tohoto důvodu, podání čistého VWF (VWF produkt s nízkou hladinou FVIII) obnovuje hladinu FVIII:C do normálu, jako sekundární účinek po první infuzi s mírným zpožděním.

Podávání přípravku FVIII:C obsahujícím VWF obnovuje hladinu FVIII:C k normálu ihned po první infuzi.

Faktor VIII

Haemate P působí stejnou cestou jako endogenní F VIII.

Komplex faktoru VIII s von Willebrand faktorem obsahuje 2 molekuly (faktor VIII a von Willebrand faktor) s odlišnými fyziologickými funkcemi.

Po podání pacientovi s hemofilií faktor VIII se váže na von Willebrand faktor v oběhovém systému pacienta.

Aktivovaný faktor VIII jako kofaktor pro aktivaci faktoru IX urychluje konverzi faktoru X aktivací faktoru X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin pak konvertuje fibrinogen na fibrin a vytvoří se koagulum. Hemofilie A je pohlavím řízená dědičná porucha krevní srážlivosti, jejíž příčinou je snížená hladina faktoru VIII a výsledkem je zvýšené krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického traumatu. Při substituční léčbě se hladina plasmatického faktoru VIII zvýší, tím dojde k dočasné úpravě deficitu faktoru a tím také k úpravě sklonu ke krvácení.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Von Willebrandova nemoc

Farmakokinetika Haemate P byla stanovena u 28 VWD pacientů (typ 1 n=10; typ 2A n=10; typ 2M n= 1, typ 3 n=7) v nekrvácivém stavu. Střední konečný poločas VWF:RCo (2-kompartmentový model) byl 9,9 hodin (rozmezí: 2,8 až 51,1 hodin). Střední počáteční poločas byl 1,47 hodin (rozmezí: 0,28 - 13,86 hodiny). Střední in vivo recovery VWF:RCo aktivity byl 1,9 (IU/dl) (IU/kg) (rozmezí: 0,6 až 4,5 (IU/dl) (IU/kg)). Střední AUC byl 1664 IU/dl*h (rozmezí 142 až 3846 IU/dl*h), střední MRT byl 13,7 hodiny (rozmezí: 3,0 až 44,6 hodin) a průměrná clearance byla 4,81 ml/kg/h (rozmezí: 2,08 až 53,0 ml/kg/h).

Peak plasmatické hladiny VWF se obvykle objeví kolem 50 minut po podání injekce. Peak hladiny FVIII se objeví mezi 1 až 1,5 hodinami po injekci.

Faktor VIII

Po intravenózní injekci je rychlé zvýšení plasmatické aktivity FVIII (FVIII:C), následuje rychlé snížení aktivity a poté pomalé snížení aktivity. Studie prováděné u pacientů s hemofilií A ukazují střední poločas 12,6 hodin (rozmezí: 5,0 až 27,7 hodin). Přechodný střední FVIII in vivo recovery byl zjištěn 1,73 IU/dl

na IU/kg (rozmezí: 0,5 až 4,13). Střední časová residence (MRT) byla nalezena 19,0 hodin (rozmezí 14,8 - 40,0 hodiny), střední prostor pod křivkou (AUC) byl 36,1 (% * hodin) (IU/kg) (rozmezí 14,8-72,4 (% * hodin)/IU kg), střední clearance 2,8 ml/h/kg (rozmezí: 1,4-6,7 ml/h/kg).

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje u pacientů mladších než 12 let.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Haemate P obsahuje faktor VIII a von Willebrand faktor jako léčivé látky, které jsou připraveny z lidské plazmy a působí jako endogenní složky plazmy. Jednorázově aplikovaná dávka Haemate P různým živočišným druhům nevykazovala toxické účinky. Předklinické studie s opakovanými dávkami (chronická toxicita, kancerogenita a mutagenita) nemohly být přiměřeně předvedeny na konvenčních živočišných modelech vzhledem ke vzniku protilátek, které vznikají po podání proti heterologní lidské bílkovině.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Lidský albumin

Glycin

Chlorid sodný

Natrium-citrát

Hydroxid sodný nebo kyselina chlorovodíková (v malém množství na úpravu pH)

Dodávané rozpouštědlo: voda na injekci 5/10/15 ml

6.2. Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nemá mísit s jinými léčivými přípravky, ředidly a rozpouštědly s výjimkou uvedených v bodě 6.1.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

Fyzikální a chemická stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při pokojové teplotě (max. 25°C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, protože Haemate P neobsahuje žádnou konzervační látku. Není-li přípravek použit okamžitě, doba uchovávání přípravku by neměla být delší než 8 hodin při pokojové teplotě.

Jakmile je přípravek převeden do stříkačky, měl by být použit okamžitě.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte přípravek Haemate P při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Vnitřní obaly

Lahvičky se substancí:

250 IU: Injekční lahvičky jsou vyrobeny z bezbarvého trubicového skla třídy I (Ph.Eur.). Injekční lahvičky jsou uzavřeny pryžovou infuzní zátkou (bez latexu), plastickým krytem a hliníkovým uzávěrem.

500 IU a 1000 IU: Injekční lahvičky jsou vyrobeny z bezbarvého tvarovaného skla třídy II (Ph.Eur.). Injekční lahvičky jsou uzavřeny pryžovou infuzní zátkou (bez latexu), plastickým krytem a hliníkovým uzávěrem.

Lahvičky pro rozpouštědlo (voda na injekci):

Injekční lahvičky pro rozpouštědlo jsou vyrobeny z trubicového skla s ošetřeným vnitřním povrchem, sklo třída I (Ph.Eur.) bezbarvé. Injekční lahvičky jsou uzavřeny pryžovou infuzní zátkou (bez latexu), plastickým krytem a hliníkovým uzávěrem.

Velikost balení:

Krabička s 250 IU obsahuje:

- 1 injekční lahvička s práškem
- 1 injekční lahvička s 5 ml vody na injekci
- 1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20
- Aplikační souprava (vnitřní krabička):
- 1 injekční stříkačka 5 ml k jednorázovému použití
- 1 venepunkční set
- 2 tampony s alkoholem
- 1 nesterilní náplast

Krabička s 500 IU obsahuje:

- 1 injekční lahvička s práškem
- 1 injekční lahvička s 10 ml vody na injekci
- 1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20
- Aplikační souprava (vnitřní krabička):
- 1 injekční stříkačka 10 ml k jednorázovému použití
- 1 venepunkční set
- 2 tampony s alkoholem
- 1 nesterilní náplast

Krabička s 1000 IU obsahuje:

- 1 injekční lahvička s práškem
- 1 injekční lahvička s 15 ml vody na injekci
- 1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20
- Aplikační souprava (vnitřní krabička):
- 1 injekční stříkačka 20 ml k jednorázovému použití
- 1 venepunkční set
- 2 tampony s alkoholem
- 1 nesterilní náplast

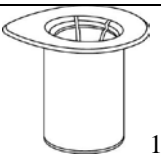



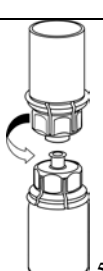
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním



Všeobecné pokyny:

- Roztok má být čirý nebo slabě opalescentní. Po filtraci/nasátí (viz níže) má být rekonstituovaný přípravek před podáním zkontrolován vizuálně, nesmí obsahovat částice a musí být bezbarvý. I když je návod k použití pro postup rozpuštění přesně dodržen, není neobvyklé, že několik vloček nebo částic může zůstat. Filtr, který je součástí setu Mix2Vial, zcela odstraňuje tyto částice. Filtrace neovlivňuje výpočet dávkování. Nepoužívejte viditelně zakalené roztoky nebo roztoky, které po filtraci ještě obsahují vločky nebo částice.
- Rekonstituce a nasátí musí být provedeno za aseptických podmínek.



Rekonstituce:

Zahřejte rozpouštědlo na pokojovou teplotu. Sejměte vyklápěcí víčka z lahviček s přípravkem i s rozpouštědlem, očistěte pryžové zátky dezinfekčním roztokem a nechte je oschnout než otevřete balení Mix2Vial.

 1	1. Otevřete balení Mix2Vial tím, že vyklopíte víčko. Nevytahujte Mix2Vial z blistru!
 2	2. Postavte injekční lahvičku s rozpouštědlem na rovný a čistý povrch, držte ji pevně. Uchopte Mix2Vial společně s blistrem a zatlačte hrot modrého konce adaptéru rovně dolů skrz pryžovou zátku injekční lahvičky s rozpouštědlem.
 3	3. Opatrně odstraňte blistr ze soupravy Mix2Vial tak, že ho držíte za okraj a táhnete svise vzhůru. Přesvědčte se, že jste vytáhli jen blistrový obal a ne soupravu Mix2Vial.
 4	4. Postavte injekční lahvičku s přípravkem na rovný a pevný povrch. Obraťte injekční lahvičku s rozpouštědlem spolu s nasazenou soupravou Mix2Vial a zatlačte hrot průhledného konce adaptéru rovně dolů skrz pryžovou zátku injekční lahvičky s přípravkem. Rozpouštědlo se samo automaticky nasaje do injekční lahvičky s přípravkem.
 5	5. Uchopte jednou rukou tu část soupravy Mix2Vial, kde je injekční lahvička s přípravkem a druhou rukou tu část, kde je injekční lahvička od rozpouštědla a odšroubujte je od sebe opatrně na dvě části, aby se zabránilo nadměrnému tvoření pěny při rozpouštění přípravku. Odstraňte injekční lahvičku od rozpouštědla s připojeným modrým adaptérem soupravy Mix2Vial.

 <p style="text-align: center;">6</p>	<p>6. Jemně otáčejte injekční lahvičkou s přípravkem s připojeným průhledným adaptérem, dokud se přípravek zcela nerozpustí. Netřepejte s ní.</p>
 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Nasajte vzduch do prázdné sterilní injekční stříkačky. Zatímco je injekční lahvička s přípravkem dnem dolů, spojte injekční stříkačku s koncovkou Luer Lock soupravy Mix2Vial a vstříkněte vzduch do injekční lahvičky s přípravkem.</p>

Natáhnutí a aplikace

 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>8. Zatímco držíte píst injekční stříkačky stlačený, obraťte celý systém dnem vzhůru. Pomalým vytahováním pístu natáhněte roztok do injekční stříkačky.</p>
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>9. Po natažení roztoku do injekční stříkačky uchopte pevně válec injekční stříkačky (píst stále směřuje dolů) a odpojte průhledný adaptér soupravy Mix2Vial od injekční stříkačky.</p>

Na injekci přípravku Haemate P je vhodné použít umělohmotnou injekční stříkačku k jednorázovému použití, neboť roztoky tohoto typu mají tendenci přilnout ke skleněnému zabroušenému povrchu, který mají všechny skleněné injekční stříkačky.

Roztok podávejte pomalu intravenózně (viz bod 4.2).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

16/158/84-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.6.1984

Datum posledního prodloužení registrace: 17.12.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 1. 2018