

UPUTSTVO ZA LEK

Human Coagulation Factor VIII Kedrion, 500 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju
Human Coagulation Factor VIII Kedrion, 1000 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju

Humani faktor koagulacije VIII

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri . Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion
3. Kako se primenjuje Human Coagulation Factor VIII Kedrion
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion i čemu je namenjen

Lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion sadrži aktivnu supstancu humani faktor koagulacije VIII, koji se dobija iz humane plazme, i spada u grupu lekova koja se zove antihemoragici.

Human Coagulation Factor VIII Kedrion se koristi za:

- lečenje i prevenciju krvarenja kod pacijenta sa hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII);
- lečenje krvarenja kod pacijenata sa stečenim nedostatkom faktora VIII.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion

Lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na humani faktor koagulacije VIII ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka (navedene u odeljku 6.)

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion.

Alergijske reakcije

Moguća je pojava reakcija preosetljivosti alergijskog tipa pri upotrebi leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion.

Ovaj lek pored faktora VIII sadrži i druge humane proteine u tragovima. Ako prilikom primene leka primetite bilo koji od sledećih simptoma treba odmah da prekinete infuziju i da kontaktirate svog lekara jer ovi simptomi mogu biti znaci alergijske reakcije: koprivnjača, generalizovana urtikarija, stezanje u grudima, zviždanje prilikom disanja (vizing), pad krvnog pritiska i anafilaksa (teška alergijska reakcija koja može ugroziti život pacijenta).

U slučaju šoka lekar će primeniti standardnu terapiju za lečenje šoka.

Inhibitori

Tokom lečenja pacijenata sa hemofilijom A, može doći do pojave komplikacija zbog razvoja neutrališućih antitela (inhibitora) faktora VIII. Najveći rizik od razvoja inhibitora je na početku terapije, tokom prvih 20 dana izloženosti, a retko se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti. Slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) zabeleženi su prilikom prelaska sa jednog leka koji sadrži faktor VIII na drugi kod pacijenata koji su prethodno primali terapiju više od 100 dana, a koji imaju razvoj inhibitora u anamnezi. Vaš lekar će pažljivo pratiti terapiju prilikom prelaska sa jednog leka na drugi zbog moguće pojave inhibitora.

Vaš lekar će adekvatnim kliničkim praćenjem i laboratorijskim testovima pažljivo kontrolisati terapiju zbog mogućeg razvoja inhibitora.

Ako se očekivana aktivnost faktora VIII u plazmi ne postigne ili ako se krvarenje ne može kontrolisati primenom adekvatne doze, Vaš lekar će zatražiti da se urade testovi na prisustvo inhibitora faktora VIII. Kod pacijenata sa visokim nivoima inhibitora, terapija faktorom VIII može biti neefikasna i lekar će razmotriti druge terapijske mogućnosti. Lečenje ovih pacijenata sprovodiće lekar sa iskustvom u lečenju pacijenata sa hemofilijom i inhibitorima faktora VIII.

Kardiovaskularni događaji

Vaš lekar će razmotriti da li imate kardiovaskularne faktore rizika, jer supstituciona terapija faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije vezane za upotrebu katetera

Ako je neophodan centralni venski kateter, Vaš lekar će uzeti u obzir komplikacije povezane sa centralnim venskim kateterom, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mestu kateterizacije.

Bezbednost od prenosa uzročnika virusnih bolesti

Standardne mere za sprečavanje infekcija koje mogu da nastanu primenom lekova proizvedenih iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju davalaca, skrining individualnih donacija i pulova plazme na specifične markere infekcije, kao i uvođenje efektivnih proizvodnih mera za inaktivaciju/uklanjanje virusa.

Uprkos tome, kada se primenjuju lekovi proizvedeni iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo takođe važi i za nepoznate viruse, novootkrivene viruse, kao i za ostale patogene.

Preduzete mere se smatraju efektivnim za viruse sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) i za viruse bez omotača kao što je virus hepatitisa A (HAV). Mere koje se preduzimaju mogu biti ograničene efikasnosti protiv virusa bez omotača kao što je parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna kod trudnica (fetalna infekcija) i za osobe sa imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (npr. hemolitička anemija).

Lekar će savetovati odgovarajuću vakcinaciju (hepatitis A i B) svim pacijentima koji redovno primaju faktor koagulacije VIII proizveden iz humane plazme.

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primeni leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion zabeleži naziv i broj serije leka, kako bi se uspostavila povezanost između pacijenta i serijskog broja primljenog leka.

Pedijatrijska populacija

Nema specifičnih podataka dostupnih za pedijatrijsku populaciju.

Drugi lekovi i lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Nisu zabeležene interakcije sa drugim lekovima.

Nema specifičnih podataka dostupnih za pedijatrijsku populaciju.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru, ili farmaceutu za savet pre nego što primete ovaj lek.

Vaš lekar će nakon pažljive procene odlučiti da li smete da primete lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion u periodu trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion nema uticaj na upravljanje vozilima i rukovanje mašinama.

Lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži 4,1 mg natrijuma po mililitru rekonstituisanog rastvora (što odgovara 41 mg natrijuma po bočici). Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji sun a dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Doziranje

Doza i trajanje supstitucione terapije zavise od stepena deficijencije faktora VIII, od lokalizacije i obima krvarenja i Vašeg kliničkog stanja.

Doziranje kod lečenja krvarenja

Dozu i učestalost primene leka određiće Vaš lekar na osnovu Vašeg kliničkog odgovora.

Prevenција

Za dugoročnu prevenciju krvarenja kod pacijenata sa teškom hemofilijom A, uobičajena doza je od 20 do 40 i.j. (internacionalnih jedinica) faktora VIII po kilogramu telesne mase, u intervalima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, naročito kod mlađih pacijenata, mogu biti neophodni kraći intervali doziranja ili veće doze.

Vaš lekar će Vas pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja inhibitora faktora VIII, sprovođenjem odgovarajuće kliničke procene i laboratorijskih testova.

Tokom trajanja lečenja, lekar će zatražiti redovno određivanje nivoa faktora VIII kako bi se utvrdila doza koju treba da primite i učestalost ponavljanja infuzije. U slučaju obimnih hirurških intervencija, neophodno je precizno praćenje supstitucione terapije putem određivanja koagulacionih parametara (aktivnost faktora VIII u plazmi).

Upotreba kod dece i adolescenata

Bezbednost i efikasnost leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion kod dece mlađe od 12 godina još uvek nije potvrđena.

Kod adolescenta (uzrast od 12 do 18 godina) lekar će za svaku indikaciju doziranje prilagoditi u odnosu na telesnu masu.

Detaljne informacije o doziranju i trajanju terapije navedene su na kraju ovog Uputstva za lek, u odeljku “SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA”.

Uputstva za pravilnu upotrebu

Lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion je namenjen za intravensku upotrebu. Primenjuje se putem injekcije ili spore infuzije.

U slučaju intravenske injekcije, preporučuje se davanje injekcije u trajanju od 3 do 5 minuta, uz proveru pulsa pacijenta. U slučaju povećanja pulsa, treba smanjiti brzinu primene ili prekinuti primenu injekcije.

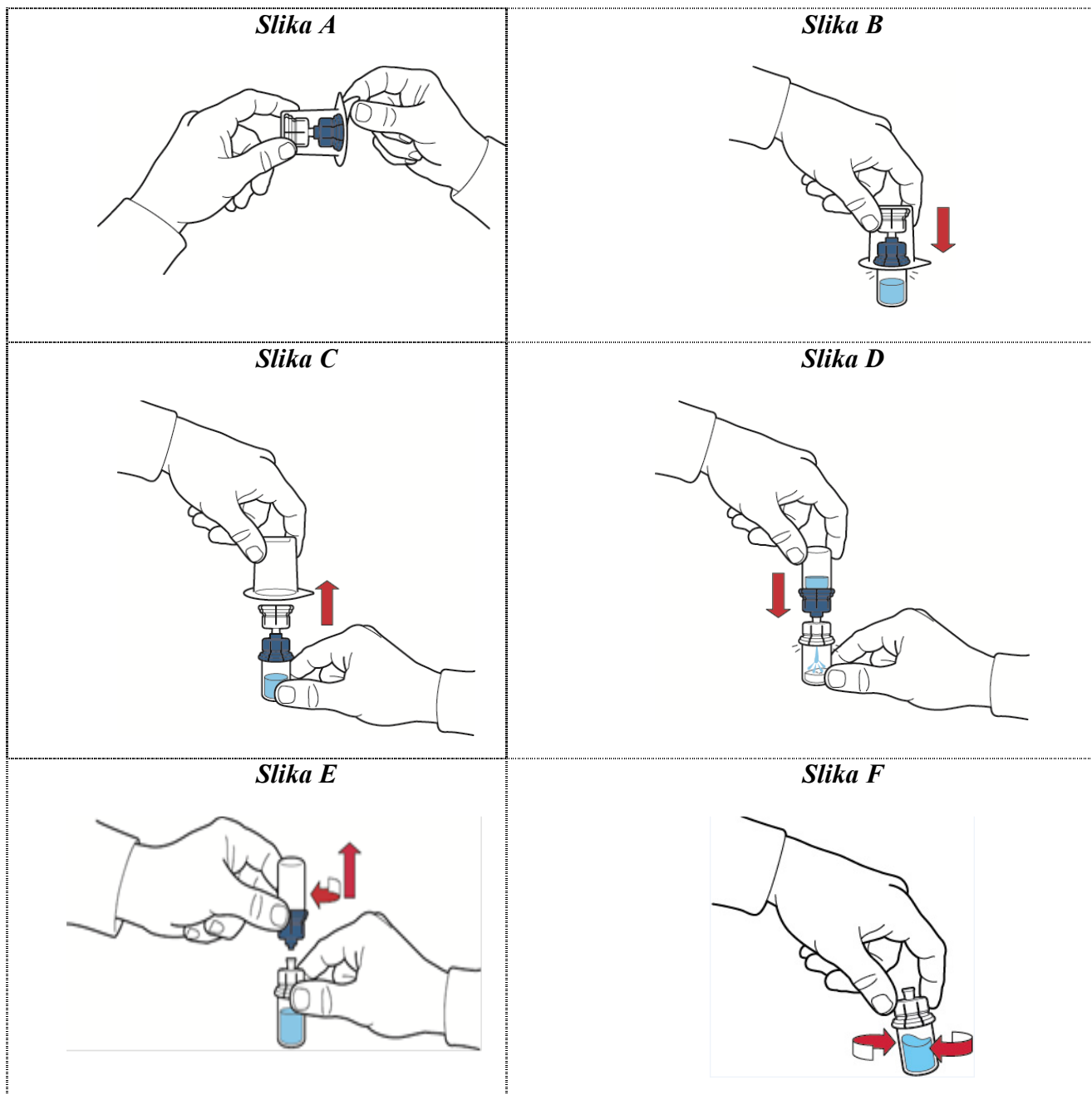
Lekar će za svakog pacijenta individualno proceniti odgovarajuću brzinu infuzije.

Prilikom primene leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion treba koristiti samo injekcioni/infuzioni set priložen u pakovanju leka, jer primena drugih setova može uzrokovati neuspeh terapije usled adsorpcije faktora koagulacije VIII na unutrašnje površine drugih infuzionih setova.

Inkompatibilnost: u odsustvu studija kompatibilnosti, lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion ne treba mešati sa drugim lekovima.

Rekonstitucija praška sa rastvaračem:

1. Bočicu sa praškom i bočicu sa rastvaračem moraju postići sobnu temperaturu;
2. Ova temperatura se mora održavati tokom celog procesa rekonstitucije (maksimalno 10 minuta);
3. Ukonite zaštitnu kapicu sa bočica za prašak i rastvarač;
4. Očistite površinu čepa sa obe bočice alkoholom;
5. Otvorite pakovanje sredstva odvajanjem gornjeg poklopca; voditi računa da se ne dodirne unutrašnji deo (slika A);
6. Nemojte vaditi sredstvo iz pakovanja;
7. Obrnite kutiju sa sredstvom i ubacite plastični vrh kroz čep na bočici sa rastvaračem tako da je plavi deo sredstva povezan sa bočicom sa rastvaračem (slika B);
8. Držite ivicu kutije sa sredstvom i izvadite sredstvo bez dodirvanja (slika C);
9. Bočica sa praškom treba da bude postavljena na bezbednu površinu, obrnite sistem na dole tako da je bočica sa rastvaračem na vrhu sredstva; pritisnite providni adapter na čepu bočice sa praškom tako da plastični vrh prolazi kroz čep bočice sa praškom; rastvarač će biti aspiriran automatski u bočicu sa praškom (slika D);
10. Posle prenosa rastvarača, odvijte plavi deo sistema za prenos za koji je prikačena bočica sa rastvaračem i uklonite je (slika E);
11. Blago protresite bočicu dok se prašak u potpunosti ne rastvori (slika F);
12. Ne tresite bočicu energično kako biste izbegli nastajanje pene.

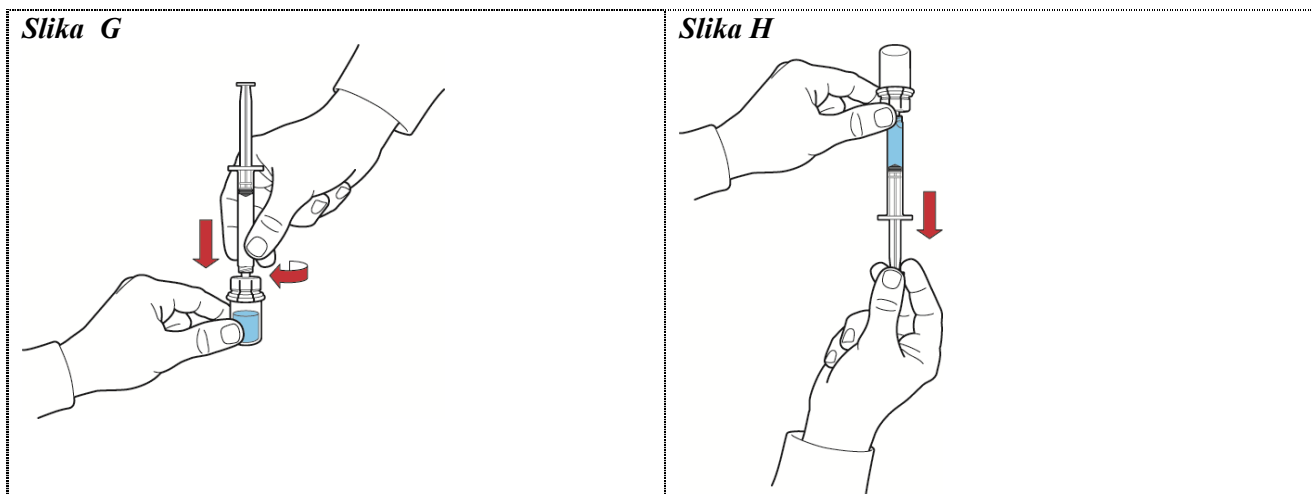


Primena rastvora

Nakon rastvaranja, rastvor može da sadrži nekoliko manjih pahuljica ili čestica.

Rekonstituisani proizvod treba vizuelno prekontrolisati na prisustvo čestica ili promenu boje. Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan. Ne koristite rastvor koji je zamućen ili sadrži talog.

1. Napunite špic vazduhom, povlačenjem klipa, povežite sredstvo i ubacite vazduh u bočicu sa praškom koja sadrži rekonstituisani rastvor (slika G);
2. Držite klip, obrnite sistem tako da bočica sa praškom sadrži rekonstituisani rastvor na vrhu sredstva i aspirirajte koncentrat u špic sporim povlačenjem klipa unazad (slika H);
3. Odvojite špic okrećući u pravcu suprotnom od kazaljke na satu;
4. Vizuelno prekontrolišite rastvor u špicu; treba da bude bistar do blago opalescentan, bez čestica;
5. Povežite leptir iglu sa špicem i dajte infuziju ili sporu intravensku injekciju.



Kad se bočica jednom otvori, sadržaj se mora odmah upotrebiti.
 Rastvor koji je rekonstituisan i prebačen u špric treba odmah upotrebiti.
 Sadržaj bočice treba upotrebiti u jednoj primeni.
 Ne koristiti nakon isteka roka upotrebe navedenog na nalepnici.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Ako ste primili više leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion nego što treba

Posledice prekomerne upotrebe ovog leka nisu poznate.
 U slučaju nenamerne ingestije/unošenja prekomerne doze leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion, odmah kontaktirajte lekara ili najbližu bolnicu.
 Ako imate dodatnih pitanja o primeni leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion, konsultujte se sa svojim lekarom.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

- Teške alergijske reakcije: angioedem (alergijska reakcija praćena oticanjem očnih kapaka, usana, jezika, i grla koje uzrokuje teškoće pri disanju i gutanju) je uočen retko, a u nekim slučajevim se može razviti ozbiljna i životno ugrožavajuća alergijska reakcija (anafilaksa) koja se manifestuje osipom, oticanjem lica, zviždanjem u grudima, otežanim disanjem, padom krvnog pritiska, dezorijentacijom do gubitka svesti (anafilaktički šok);
- Kod pacijenata sa hemofilijom A mogu se razviti neutrališuća antitela (inhibitori) na faktor VIII. Prisustvo ovih inhibitora manifestuje se nedovoljnim kliničkim odgovorom. U takvim situacijama, proporučuje se da se kontaktira specijalizovani Centar za hemofiliju.

Ostala neželjena dejstva:

Ostale alergijske reakcije (reakcije preosetljivosti) mogu biti:

- Osećaj pečenja i žarenja na mestu primene infuzije;
- Jeza, crvenilo, osip na koži koji može da zahvata celo telo, koprivnjača;
- Glavobolja;
- Pad krvnog pritiska, nemir, ubrzan rad srca, stezanje u grudima (osećaj nelagodnosti u grudima), zviždanje prilikom disanja (vizing);
- Letargija;
- Mučnina, povraćanje;
- Parestezija (osećaj utrnulosti ili bockanja).

Zabeležena je takođe i povišena telesna temperatura.

Dodatna neželjena dejstva kod dece

Mada nema posebnih podataka o pedijatrijskoj populaciji, nekoliko objavljenih studija koje se odnose na efikasnost i bezbednost nisu pokazale bitne razlike između odraslih i dece koja boluju od iste bolesti.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavlivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion posle isteka roka upotrebe naznačenog na bočici i spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe odnosi se na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati u frižideru na temperaturi od +2 °C do + 8 °C. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Kad se bočica jednom otvori, sadržaj se mora odmah upotrebiti. Sadržaj bočice treba iskoristiti za jednu upotrebu.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion

Aktivna supstanca leka je humani faktor koagulacije VIII.

Lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion predstavlja prašak i rastvarač za rastvor za infuziju koji nominalno sadrži:

	Human Coagulation Factor VIII Kedrion 500 i.j./10 mL	Human Coagulation Factor VIII Kedrion 1000 i.j./10 mL
Humanog faktora koagulacije VIII	500 i.j./bočica	1000 i.j./bočica
Humanog faktora koagulacije VIII rekonstituisanog vodom za injekcije	50 i.j./ mL (500 i.j./10 mL)	100 i.j./ mL (1000 i.j./10 mL)
Zapremina rastvarača	10 mL	10 mL

Aktivnost (i.j.) se određuje pomoću hromogenog testa prema Evropskoj farmakopeji. Specifična aktivnost Human Coagulation Factor VIII Kedrion je približno 80 i.j./mg proteina. Lek je proizveden iz donacija humane plazme. Lek sadrži humani von Willebrand faktor.

Pomoćne supstance:

Bočica sa praškom: natrijum-hlorid, natrijum-citrat, glicin, kalcijum-hlorid.

Bočica sa rastvaračem: voda za injekcije.

Kako izgleda lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion i sadržaj pakovanja

Prašak i rastvarač za rastvor za infuziju.

Izgled praška za rastvor za infuziju: prašak bele do svetložute boje.

Rekonstituisani rastvor: slabo opalescentan rastvor, bezbojan do svetložut, bez mehaničkih onečišćenja nakon filtriranja.

Rastvor može sadržati nekoliko manjih pahuljica ili čestica nakon rekonstitucije. Filtrirani rastvor je bistar ili slabo opalescentan.

Pre upotrebe rekonstituisani lek treba vizuelno prekontrolisati na prisustvo čestica ili promenu boje.

Ne koristite lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion ako je rastvor zamućen ili ima talog.

Human Coagulation Factor VIII Kedrion, 500 i.j./10 mL i Human Coagulation Factor VIII Kedrion, 1000 i.j./10 mL:

Unutrašnje pakovanje:

- jedna bočica od neutralnog stakla tip I sa čepom od elastomera tip I koja sadrži prašak za rastvor za infuziju;

- jedna bočica od neutralnog stakla tip I sa čepom od elastomera tip I koja sadrži rastvarač;

- apirogeni, sterilni set za jednokratnu upotrebu koji se sastoji od medicinskog sredstva za rekonstituciju, injekcionog šprica i leptir igle sa PVC cevčicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom za rastvor za infuziju, jedna bočica sa rastvaračem, set za rekonstituciju i primenu i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole: MAGNA MEDICA DOO, Milutina Milankovica 7b, Novi Beograd

Proizvođač: KEDRION S.P.A., Via Provinciale (loc. Bolognana), Gallicano (LU), Italija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Septembar, 2017

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i na lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

Human Coagulation Factor VIII Kedrion, 500 i.j./10 mL: 515-01-02732-17-001 od 12.09.2017.

Human Coagulation Factor VIII Kedrion, 1000 i.j./10 mL: 515-01-02734-17-001 od 12.09.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lečenje i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (kongenitalna deficijencija faktora koagulacije VIII).

Lečenje stečene deficijencije faktora koagulacije VIII.

Doziranje i način primene

Lečenje treba započeti pod nadzorom lekara koji ima iskustvo u lečenju hemofilije.

Doziranje

Doziranje i trajanje supstitucione terapije zavisi od stepena deficijencije faktora VIII, od lokalizacije i obima krvarenja i od kliničkog stanja pacijenta.

Broj primenjenih jedinica faktora VIII izražava se u internacionalnim jedinicama (i.j.), koje se zasnivaju na važećim standardima Svetske zdravstvene organizacije propisanim za proizvode koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi se izražava u procentima (u odnosu na normalnu humanu plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na internacionalni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti faktora VIII ekvivalentna je količini faktora VIII u jednom mililitru normalne humane plazme.

Doziranje kod lečenja krvarenja

Izračunavanje potrebne doze faktora VIII se zasniva na empirijskom saznanju da jedna internacionalna jedinica (i.j.) faktora VIII po kilogramu telesne mase podiže aktivnost faktora VIII u plazmi za 1,5 % do 2,5% normalne aktivnosti.

Potrebna doza se određuje prema sledećoj formuli:

Potreban broj jedinica = telesna masa (kg) x željeni porast faktora VIII (%) (i.j./dL) x 0,4

Količina koju se potrebno primeniti i učestalost doziranja treba uvek da se određuju prema kliničkoj efektivnosti u individualnom slučaju.

U slučaju sledećih hemoragijskih događaja, aktivnost faktora VIII ne sme da padne ispod zadatih vrednosti aktivnosti u plazmi (u % u odnosu na normalnu) u odgovarajućem periodu. Sledeća tabela se može koristiti kao vodič za doziranje u epizodama krvarenja i pri operacijama:

Stepen hemoragije/ Vrsta operativnog zahvata	Potreban nivo faktora VIII (%) (i.j./dL)	Učestalost doziranja (sati)/ Trajanje terapije (dani)
<u>Hemoragije</u>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišićima ili krvarenje u usnu duplju	20 – 40	<i>Ponoviti svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan, dok se epizode krvarenja ne smire, na šta ukazuje prestanak bola ili dok se ne postigne izlečenje.</i>
Obimnije hemartroze, krvarenje u mišićima ili hematom.	30 – 60	Ponoviti infuziju svakih 12-24 sata tokom 3–4 dana ili duže dok se ne otkloni bol i akutna nepokretljivost

Hemoragije opasne po život	60 – 100	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata dok se opasnost ne otkloni.
<u>Operativni zahvat</u> Manji operativni zahvat, uključujući i vađenje zuba	30 – 60	Svakih 24 sata, najmanje 1 dan, dok se ne postigne izlečenje
<u>Veći operativni zahvat</u>	80 – 100 (pre- i post-operativno)	Ponoviti infuziju na svakih 8 do 24 sata dok se ne postigne odgovarajuće izlečenje rane, a zatim nastaviti lečenje najmanje narednih sedam dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII od 30% do 60% (30 i.j./dL - 60 i.j./dL).

Profilaksa

Za dugoročnu profilaksu krvarenja kod pacijenata sa teškom hemofilijom A, uobičajena doza je od 20 do 40 i.j. faktora VIII po kilogramu telesne mase, u intervalima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, naročito kod mladih pacijenata, mogu biti neophodni kraći intervali doziranja ili veće doze.

Tokom terapije, savetuje se redovno određivanje nivoa faktora VIII kao smernica za određivanje doze koju treba primeniti i učestalosti ponavljanja infuzija. U slučaju većih operativnih zahvata neophodno je precizno praćenje supstitucione terapije putem određivanja koagulacionih parametara (aktivnost faktora VIII u plazmi). Odgovor pacijenata na terapiju faktorom VIII može biti različit što se ispoljava u različitim vrednostima biološkog poluvremena eliminacije i različitom oporavku.

Pedijatrijska populacija

Nije potvrđena bezbednost i efikasnost leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion kod dece mlađe od 12 godina. Doziranje kod adolescenata (12-18 godina) za svaku indikaciju se izračunava u odnosu na telesnu masu.

Način primene

Intravenska upotreba, injekcijom ili sporom infuzijom.

U slučaju intravenske injekcije, preporučuje se davanje injekcije u trajanju od 3 do 5 minuta, uz proveru pulsa pacijenta. U slučaju povećanja pulsa, smanjiti brzinu primene ili prekinuti primenu injekcije.

Brzinu infuzije treba prilagoditi svakom pacijentu.

Za uputstva za rekonstituciju leka pre upotrebe pogledajte odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Moguća je pojava reakcija preosetljivosti alergijskog tipa pri upotrebi leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion.

Ovaj lek pored faktora VIII sadrži i druge humane proteine u tragovima. Ako se jave simptomi preosetljivosti, pacijentu treba savetovati da odmah prekine terapiju lekom i da se obrati svom lekaru. Pacijente treba informisati o ranim znacima reakcija preosetljivosti uključujući koprivnjaču, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje prilikom disanja (engl. *wheezing*), hipotenziju i anafilaksu.

U slučaju šoka treba primeniti standardnu terapiju za lečenje šoka.

Inhibitori

Formiranje neutrališućih antitela (inhibitora) faktora VIII je poznata komplikacija u lečenju hemofilije A. Ovi inhibitori su uglavnom IgG imunoglobulini usmereni protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII i kvantifikuju se Bethesda jedinicama (BU) po mililitru plazme primenom modifikovanog testa. Rizik od razvoja inhibitora je u korelaciji sa izloženošću faktoru VIII, rizik je veći tokom prvih 20 dana izloženosti. Inhibitori se retko mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) zabeleženi su prilikom prelaska sa jednog leka koji sadrži faktor VIII na drugi kod pacijenata koji su prethodno primali terapiju više od 100 dana, a koji imaju razvoj inhibitora u anamnezi. Zato se preporučuje pažljivo praćenje pojave inhibitora kod svih pacijenata prilikom prelaska sa jednog leka na drugi.

Generalno, razvoj inhibitora treba pratiti kod svih pacijenata koji su na terapiji lekom koji sadrži koagulacioni faktor VIII i to adekvatnim kliničkim praćenjem i laboratorijskim testovima. Ako se očekivana aktivnost faktora VIII u plazmi ne postigne ili ako se krvarenje ne može kontrolisati primenom adekvatne doze, treba uraditi testove na prisustvo inhibitora faktora VIII. Kod pacijenata sa viskim nivoima inhibitora, terapija faktorom VIII može biti neefikasna i treba razmotriti druge terapijske mogućnosti. Lečenje ovih pacijenata treba da sprovodi lekar sa iskustvom u lečenju pacijenata sa hemofilijom i inhibitorima faktora VIII.

Kardiovaskularni događaji

Kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, supstituciona terapija faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije vezane za upotrebu katetera

Ako je neophodan centralni venski kateter, treba uzeti u obzir komplikacije povezane sa centralnim venskim kateterom, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mestu kateterizacije.

Bezbednost od prenosa uzročnika virusnih bolesti

Standardne mere za sprečavanje infekcija koje mogu da nastanu primenom lekova proizvedenih iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju davalaca, skrining individualnih donacija i pulova (engl. *pool*) plazme na specifične markere infekcije kao i uvođenje efektivnih proizvodnih mera za inaktivaciju/uklanjanje virusa.

Uprkos tome, kada se primenjuju lekovi proizvedeni iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo takođe važi i za nepoznate viruse, novootkrivene viruse, kao i za ostale patogene.

Preduzete mere se smatraju efektivnim za viruse sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) i za viruse bez omotača kao što je virus hepatitisa A (HAV). Mere koje se preduzimaju mogu biti ograničene efikasnosti protiv virusa bez omotača kao što je parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna kod trudnica (fetalna infekcija) i za osobe sa imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (npr. hemolitička anemija).

Odgovarajuća vakcinacija (hepatitis A i B) savetuje se za sve pacijente koji redovno primaju koagulacioni faktor VIII proizveden iz humane plazme.

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primeni leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion zabeleži naziv i broj serije leka, kako bi se uspostavila povezanost između pacijenta i serijskog broja primljenog leka.

Pedijatrijska populacija

Nema specifičnih podataka dostupnih za pedijatrijsku populaciju.

Upozorenja koja se odnose na pomoćne supstance leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion

Ovaj lek sadrži do 0,18 mmol (ili 4,1 mg) natrijuma po mililitru rekonstituisanog rastvora (što odgovara 1,8 mmol ili 41 mg natrijuma po bočici). Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su a dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Do sada nije bilo zabeleženih interakcija faktora koagulacije VIII iz humane plazme sa drugim lekovima.

Pedijatrijska populacija

Nema specifičnih podataka dostupnih za pedijatrijsku populaciju.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu sprovedene studije reproduktivne toksičnosti sa faktorom VIII na životinjama. Iskustvo sa primenom faktora VIII u periodu trudnoće i dojenja ne postoji zbog retkog javljanja hemofilije A kod žena. Na osnovu toga, faktor VIII iz humane plazme sme da se primenjuje u periodu trudnoće i dojenja isključivo u slučaju jasne indikacije.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Human Coagulation Factor VIII Kedrion nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu da uključuju angioedem, osećaj pečenja i žarenja na mestu primene infuzije, jezu, crvenilo, generalizovanu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u grudima, osećaj peckanja, povraćanje, zviždanje prilikom disanja) uočene su retko, a u nekim slučajevima ove reakcije mogu progredirati do teške anafilakse (uključujući šok).

Zabeležena je takođe i povišena telesna temperatura.

Kod pacijenata sa hemofilijom A može doći do razvoja neutrališućih antitela (inhibitori) na faktor VIII. Prisustvo ovih inhibitora manifestuje se nedovoljnim kliničkim odgovorom. U takvim situacijama, preporučuje se da se kontaktira specijalizovani Centar za hemofiliju.

Za bezbednosne informacije koje se odnose na transmisione agense, videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabelarni podaci u nastavku su navedeni u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (SOC) i preporučenim terminima (engl. *Preferred Term Level*, PT). U tabeli su navedena neželjena dejstva koja se mogu javiti pri primeni faktora koagulacije VIII proizvedenog iz humane plazme.

Učestalost je procenjena na osnovu sledeće konvencije: veoma često ($\geq 1/10$), često ($1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Nema robusnih podataka o učestalosti neželjenih reakcija iz kliničkih studija.

Sledeći podaci su u skladu sa bezbednosnim profilom za humani faktor koagulacije VIII i delom su zabeležena nakon stavljanja leka u promet (post-marketinško iskustvo); kako se post-marketinško

prijavljivanje neželjenih reakcija zasniva na dobrovoljnom prijavljivanju i na populaciji nepoznate veličine, nije moguće pouzdano proceniti učestalost ovih reakcija.

MedDRA - klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Inhibicija faktora VIII	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Nepoznato
	Alergijske reakcije (Preosetljivost)*	Nepoznato
	Anafilaktička reakcija	Nepoznato
	Anafilaktički šok	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Nemir	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Nepoznato
	Letargija	Nepoznato
	Parestezija	Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	Crvenilo	Nepoznato
	Hipotenzija	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Zviždanje prilikom disanja (vizing)	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Nepoznato
	Povraćanje	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Angioedem	Nepoznato
	Generalizovana urtikarija (urtikarija)*	Nepoznato
	Koprivnjača (urtikarija)*	Nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Osećaj pečenja na mestu primene infuzije (bol na mestu infuzije)	Nepoznato
	Osećaj žarenja na mestu primene infuzije (bol na mestu infuzije)*	Nepoznato
	Jeza	Nepoznato
	Stežanje u grudima (osećaj nelagodnosti u grudima)	Nepoznato
	Pireksija	Nepoznato

* MedDRA LLT (engl. *Lowest Level Term*) su prikladniji za opis ovih neželjenih reakcija; odgovarajući MedDRA PT (engl. *Preferred Terms*) navedeni su u zagradama.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih specifičnih podataka koji se odnose na pedijatrijsku populaciju.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Nema prijavljenih simptoma predoziranja humanim faktorom koagulacije VIII.

Lista pomoćnih supstanci

Bočica sa praškom:

Natrijum-citrat;
Natrijum-hlorid;
Glicin;
Kalcijum-hlorid.

Bočica sa rastvaračem:

Voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Kako nisu sprovedene studije kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Prilikom primene leka Human Coagulation Factor VIII Kedrion treba koristiti samo injekcioni/infuzioni set priložen u pakovanju leka, jer primena drugih setova može uzrokovati neuspeh terapije usled adsorpcije faktora koagulacije VIII na unutrašnje površine drugih infuzionih setova.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Nakon rekonstitucije, lek treba upotrebiti odmah.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi od +2 °C do + 8 °C. Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za primenu leka

Human Coagulation Factor VIII Kedrion, 500 i.j./10 mL i Human Coagulation Factor VIII Kedrion, 1000 i.j./10 mL:

Unutrašnje pakovanje:

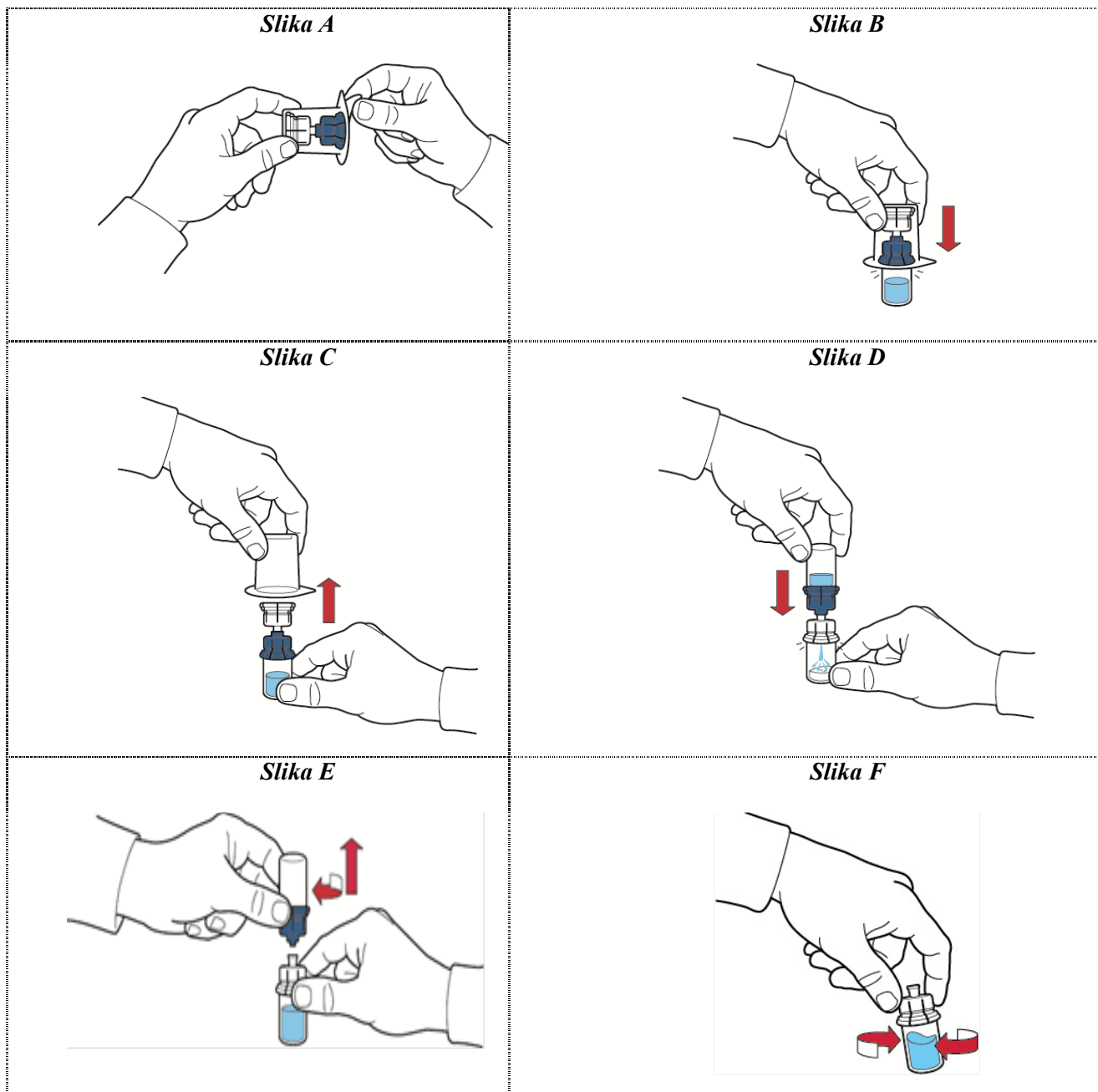
- jedna bočica od neutralnog stakla tip I sa čepom od elastomera tip I koja sadrži prašak za rastvor za infuziju;
- jedna bočica od neutralnog stakla tip I sa čepom od elastomera tip I koja sadrži rastvarač;
- apirogeni, sterilni set za jednokratnu upotrebu koji se sastoji od medicinskog sredstva za rekonstituciju, injekcionog šprica i leptir igle sa PVC cevčicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom za rastvor za infuziju, jedna bočica sa rastvaračem, set za rekonstituciju i primenu i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rekonstitucija praška sa rastvaračem:

1. Bočica sa praškom i bočica sa rastvaračem moraju postići sobnu temperaturu nakon vađenja iz frižidera;
2. Ova temperatura se mora održavati tokom celog procesa rekonstitucije (maksimalno 10 minuta);
3. Ukonite zaštitnu kapicu sa bočica za prašak i rastvarač;
4. Očistite površinu čepa sa obe bočice alkoholom;
5. Otvorite pakovanje sredstva odvajanjem gornjeg poklopca; voditi računa da se ne dodirne unutrašnji deo (slika A);
6. Nemojte vaditi sredstvo iz pakovanja;
7. Obrnite kutiju sa sredstvom i ubacite plastični vrh kroz čep na bočici sa rastvaračem tako da je plavi deo sredstva povezan sa bočicom sa rastvaračem (slika B);
8. Držite ivicu kutije sa sredstvom i izvadite sredstvo bez dodirvanja (slika C);
9. Bočica sa praškom treba da bude postavljena na bezbednu površinu, obrnite sistem na dole tako da je bočica sa rastvaračem na vrhu sredstva; pritisnite providni adapter na čepu bočice sa praškom tako da plastični vrh prolazi kroz čep bočice sa praškom; rastvarač će biti aspiriran automatski u bočicu sa praškom (slika D);
10. Posle prenosa rastvarača, odvijte plavi deo sistema za prenos za koji je prikačena bočica sa rastvaračem i uklonite je (slika E);
11. Blago protresite bočicu dok se prašak u potpunosti ne rastvori (slika F);
12. Ne tresite bočicu energično kako biste izbegli nastajanje pene.

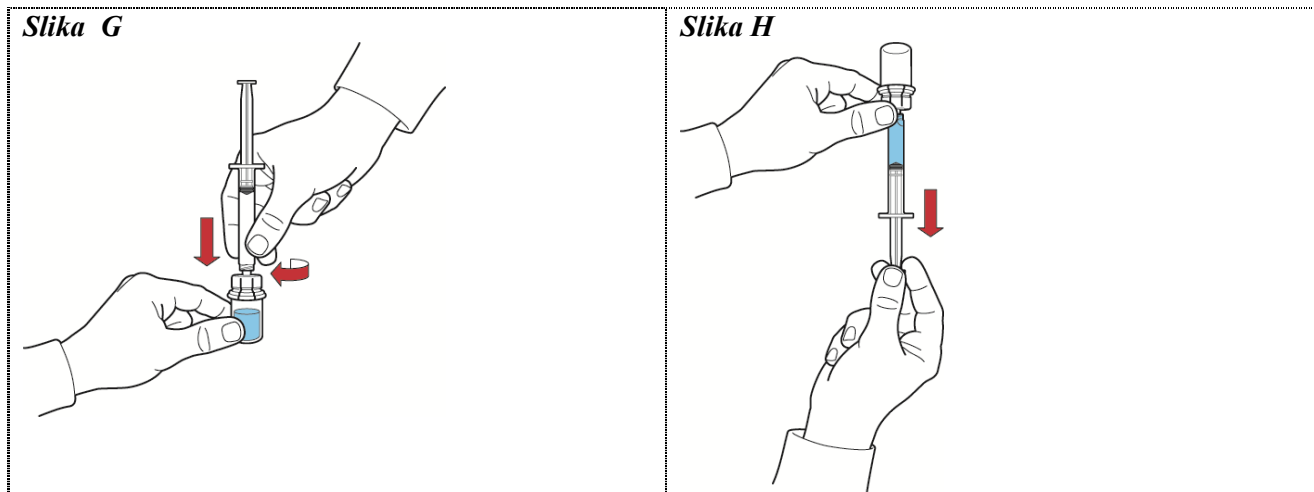


Primena rastvora

Nakon rekonstitucije, rastvor može da sadrži nekoliko manjih pahuljica ili čestica.

Rekonstituisani lek treba vizuelno prekontrolisati na prisustvo čestica ili promenu boje. Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan. Ne koristite rastvor koji je zamućen ili sadrži talog.

1. Napunite špric vazduhom, povlačenjem klipa, povežite sredstvo i ubacite vazduh u bočicu sa praškom koja sadrži rekonstituisani rastvor (slika G);
2. Držite klip, obrnite sistem tako da bočica sa praškom sadrži rekonstituisani rastvor na vrhu sredstva i aspirirajte koncentrat u špric sporim povlačenjem klipa unazad (slika H);
3. Odvojite špric okrećući u pravcu suprotnom od kazaljke na satu;
4. Vizuelno prekontrolišite rastvor u špricu; treba da bude bistar do blago opalescentan, bez čestica;
5. Povežite leptir iglu sa špricom i dajte infuziju ili sporu intravensku injekciju.



Kad se bočica jednom otvori, sadržaj se mora odmah upotrebiti.
Rastvor koji je rekonstituisan i prebačen u špric treba odmah upotrebiti.
Sadržaj bočice treba upotrebiti u jednoj primeni.
Ne koristiti nakon isteka roka upotrebe navedenog na nalepnici.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.