

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Haemate® P 500 IU FVIII / 1200 IU VWF, 500 i.j./10 mL + 1200 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju

INN: koagulacioni faktor VIII, humani; von Willebrand-ov faktor (vWF:RCof)

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

koagulacioni faktor VIII, humani od 40 do 60 i.j./mL (izraženo na supstancu)  
von Willebrand-ov faktor (vWF:RCof) od 72 do 168 i.j./mL (izraženo na supstancu)

Jedna bočica leka Haemate P 500 IU FVIII / 1200 IU VWF sadrži nominalno:  
koagulacionog faktora VIII, humanog (F VIII), 500 i.j.  
humanog von Willebrand-ovog faktora (vWF), 1200 i.j.

Nakon rekonstitucije sa 10 mL vode za injekcije, dobija se rastvor koji sadrži: 50 i.j./mL FVIII i 120 i.j./mL vWF .

Jačina FVIII (i.j.) se određuje metodom hromogenog ispitivanja po Evropskoj Farmakopeji. Specifična aktivnost FVIII u leku Haemate P iznosi približno 2 – 6 i.j. FVIII/mg proteina.

Jačina vWF (i.j.) se određuje prema aktivnosti ristocetin kofaktora (vWF:RCo) poređenjem sa Internacionalnim Standardom za koncentrat von Willebrand-ovog faktora (SZO).  
Specifična aktivnost vWF u leku Haemate P iznosi približno 5 – 17 i.j. vWF:RCof/mg proteina.

Lek Haemate P se proizvodi iz humane plazme.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Natrijum, približno 113 mmol/L (2,6 mg/mL).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.

Liofilizat skoro bele boje i bistar, bezbojan rastvarač za rastvor za injekciju/ infuziju.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### ***von Willebrand-ova bolest (vWB)***

Profilaksa i lečenje hemoragija ili krvarenja tokom operacija kada je monoterapija dezmpresinom (DDAVP) neefikasna ili kontraindikovana.

##### ***Hemofilija A (kongenitalni deficit faktora VIII)***

Profilaksa i lečenje krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A.

Ovaj lek se može koristiti u terapiji stečenog deficita faktora VIII i za lečenje pacijenata koji imaju antitela na faktor VIII.

## 4.2. Doziranje i način primene

Lečenje von Willebrand-ove bolesti i hemofilije A treba da se sprovodi pod nadzorom lekara specijalizovanog za lečenje poremećaja hemostaze.

### *Doziranje*

von Willebrand-ova bolest:

Važno je izračunati dozu pomoću navedenog broja i.j. humanog von Willebrand-ovog faktora (vWF:RCof).

Uobičajeno, 1 i.j./kg vWF:RCof povećava koncentraciju cirkulišućeg vWF:RCof za 0,02 i.j./mL (2%).

Treba postići koncentracije vWF:RCof iznad 0,6 i.j./mL (60%) i FVIII:C iznad 0,4 i.j./mL (40%).

Obično se preporučuje 40–80 i.j. vWF:RCof/kg telesne mase i 20–40 i.j. FVIII:C/kg telesne mase za postizanje hemostaze.

Nekada je potrebna početna doza od 80 i.j. vWF:RCof /kg telesne mase, posebno kod pacijenata koji imaju tip 3 von Willebrand-ove bolesti, kada su za održavanje odgovarajućih koncentracija potrebne veće doze u poređenju sa ostalim tipovima von Willebrand-ove bolesti.

*Prevenција hemoragija u slučaju operacija ili ozbiljnih trauma:*

Za prevenciju obilnog krvarenja tokom ili nakon operacije, sa davanjem injekcije treba započeti 1 do 2 sata pre hirurške procedure.

Odgovarajuću dozu ponoviti na svakih 12 do 24 sata. Doza i trajanje lečenja će zavisiti od kliničkog stanja pacijenta, tipa i jačine krvarenja i od koncentracije vWF:RCof i FVIII:C.

Pri upotrebi vWF proizvoda koji sadrži faktor VIII, lekar mora da ima u vidu da produženo lečenje može prouzrokovati prekomerno povećanje koncentracije FVIII:C. Treba razmotriti smanjenje doze i/ili produženje doznih intervala nakon 24 do 48 sati tretmana, kako bi se izbeglo nekontrolisano povećanje koncentracije FVIII:C.

*Pedijatrijska populacija*

Doziranje kod dece se određuje prema telesnoj masi i bazira se na istim pravilima kao i za odrasle. Učestalost primene treba da je uvek usmerena ka kliničkoj efikasnosti za svaki pojedinačni slučaj.

### Hemofilija A

*Prethodno nelečeni pacijenti*

Bezbednost i efikasnost leka Haemate P još uvek nisu ustanovljene kod pacijenata koji nisu ranije lečeni. Nema dostupnih podataka.

*Praćenje lečenja*

Tokom lečenja, savetuje se odgovarajuće određivanje koncentracije faktora VIII, kako bi se pratile doze koje se primenjuju i učestalost ponavljanja infuzije. Pojedini pacijenti mogu imati različite reakcije (odgovore) na faktor VIII, postizući različite *in vivo* koncentracije faktora VIII tokom oporavka i različita poluvremena eliminacije. Prilagođavanje doze prema telesnoj masi može biti potrebno kod pothranjenih pacijenata ili pacijenata sa prekomernom telesnom masom. Posebno u slučaju velikih operativnih zahvata, neophodno je precizno praćenje supstitucione terapije analizom koagulacije (aktivnost faktora VIII u plazmi).

Pacijente treba kontrolisati na razvoj inhibitora faktora VIII. Videti takođe odeljak 4.4.

Važno je izračunati dozu pomoću navedenog broja i.j. faktora VIII (FVIII).

Doziranje i trajanje supstitucione terapije zavise od težine deficita faktora VIII, od mesta i obima krvarenja i od kliničkog stanja pacijenta.

Broj jedinica faktora VIII koje se primenjuju se izražava u internacionalnim jedinicama (i.j.), koje se odnose na važeće standarde Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za proizvode faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi se izražava ili procentualno (u odnosu na normalnu humanu plazmu) ili poželjno u i.j. (u odnosu na Internacionalni standard za faktor VIII u plazmi).

Aktivnost jedne i.j. faktora VIII je ekvivalentna količini faktora VIII u jednom mL normalne humane plazme.

#### *Terapija po potrebi*

Izračunavanje potrebne doze FVIII zasniva se na empirijski utvrđenoj činjenici da 1 i.j. faktora VIII po kg telesne mase povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za oko 2% (2 i.j./dL) od normalne aktivnosti.

Potrebna doza se određuje po sledećoj formuli:

potreban broj jedinica = telesna masa (kg) x željeno povećanje aktivnosti FVIII (% ili i.j./dL) x 0,5.

Doza koju treba primeniti i učestalost primene uvek treba da budu usmereni ka postizanju kliničke efikasnosti za svaki pojedinačni slučaj.

U slučaju sledećih hemoragijskih događaja, aktivnost faktora VIII ne bi smela da padne ispod datog nivoa aktivnosti u plazmi (izraženog u % od normalne aktivnosti ili i.j./dL) tokom odgovarajućeg perioda primene leka.

Sledeća tabela služi kao vodič za doziranje tokom epizoda krvarenja i kod hirurških intervencija:

<b>Stepen krvarenja/ Vrsta operativnog zahvata</b>	<b>Potreban nivo aktivnosti faktora VIII (% ili i.j./dL)</b>	<b>Učestalost primene (sati) / trajanje terapije (dani)</b>
<b>Krvarenje</b>		
Rane hemartroze, krvarenja u mišićima ili u usnoj duplji	20 - 40	Ponoviti na svakih 12 do 24 sata (najmanje 1 dan) sve dok se krvarenje praćeno bolom ne zaustavi ili do izlečenja.
Obimnije hemartroze, krvarenja u mišićima ili hematomi	30 - 60	Ponoviti infuziju na svakih 12 do 24 sata tokom 3 do 4 dana ili više, do povlačenja bola i akutnog stanja.
Vitalno ugrožavajuća krvarenja	60-100	Ponoviti infuziju na svakih 8 do 24 sata do stabilizovanja stanja.
<b>Operacije</b>		
Manje, uključujući vađenje zuba	30 - 60	Svaka 24 sata (najmanje 1 dan), do izlečenja
Velike	80 - 100 (pre- i post- operativno )	Ponoviti infuziju svakih 8 - 24 sata do adekvatnog zarastanja rane, zatim nastaviti lečenje najmanje još 7 dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII na 30% - 60% ili i.j./dL.

#### *Profilaksa*

Tokom dugoročne profilakse krvarenja kod pacijenata sa teškom formom hemofilije A, uobičajene doze su 20 do 40 i.j. faktora VIII po kilogramu telesne mase u intervalima od 2 do 3 dana.

U nekim slučajevima, posebno kod mlađih pacijenata, mogu biti neophodni kraći intervali doziranja ili veće doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka iz kliničkih studija u vezi sa doziranjem ovog leka kod dece sa hemofilijom A.

#### ***Način primene***

Za intravensku primenu.

Rekonstituisati preparat kao što je opisano u odeljku 6.6.

Pre primene rekonstituisani lek treba zagrejati na sobnu ili temperaturu tela. Lek se primenjuje sporo, intravenski, brzinom koja odgovara pacijentu. Jednom kada se rekonstituisani proizvod (rastvor) prebaci u špic, mora se upotrebiti odmah.

U slučaju kada su neophodne veće količine faktora, lek se može dati i putem infuzije. Tada rekonstituisani proizvod treba preneti u odgovarajući infuzioni sistem.

Brzina injekcije ili infuzije ne sme da pređe 4 mL po minutu. Pacijenta treba pratiti na bilo koju iznenadnu reakciju. Ukoliko se pojavi bilo koja reakcija koja bi se mogla dovesti u vezu sa primenom ovog leka, treba smanjiti brzinu infuzije ili treba prekinuti sa primenom, u zavisnosti od kliničkog stanja pacijenta. Videti takođe odeljak 4.4.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Preosetljivost

Reakcije preosetljivosti alergijskog tipa su moguće. Ukoliko se ovi simptomi pojave, pacijente treba savetovati da odmah prekinu primenu leka i da kontaktiraju svog lekara. Pacijenti moraju biti informisani o ranim znacima preosetljivosti koji uključuju osip, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje u grudima, pad krvnog pritiska i anafilaktički šok.

U slučaju šoka, treba sprovesti važeće standardne preporuke za terapiju šoka.

Jedna bočica leka Haemate P 500 IU FVIII / 1200 IU VWF sadrži do 35 mg natrijuma.

Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

##### **von Willebrand-ova bolest**

Postoji rizik od pojave trombotičkih događaja uključujući plućnu emboliju, posebno kod pacijenata sa utvrđenim kliničkim ili laboratorijskim faktorima rizika (npr. u perioperativnom periodu bez sprovedene profilakse tromboze, kod izostanka rane mobilizacije, gojaznosti, prekomerne doze, maligniteta). Stoga, rizični pacijenti moraju biti praćeni na rane znake tromboze. Treba sprovesti profilaksu venskog tromboembolizma u skladu sa važećim preporukama.

Prilikom primene vWF proizvoda koji sadrže FVIII, lekar mora da ima u vidu da produžena terapija može uzrokovati prekomerno povećanje koncentracije FVIII:C. Kod pacijenata koji primaju vWF proizvode koji sadrže FVIII, treba pratiti koncentracije FVIII:C u plazmi, kako bi se izbeglo održavanje prekomernih koncentracija FVIII:C u plazmi, što povećava rizik od trombotičkih događaja i treba razmotriti antitrombotične mere.

Pacijenti sa von Willebrand-ovom bolešću, posebno pacijenti sa bolešću tipa 3, mogu razviti neutrališuća antitela (inhibitore) na vWF. Ukoliko nisu postignute očekivane efikasne plazma koncentracije vWF:RCof ili ukoliko krvarenje nije kontrolisano odgovarajućim dozama, treba sprovesti određenu analizu da bi se utvrdilo prisustvo vWF inhibitora. Kod pacijenata sa visokim nivoima inhibitora, vWF terapija može biti neefikasna i treba razmotriti druge terapijske mogućnosti.

## **Hemofilija A**

### *Inhibitori*

Stvaranje neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII je poznata komplikacija u lečenju pacijenata sa hemofilijom A. Ovi inhibitori su obično IgG imunoglobulini usmereni protiv prokoagulantne aktivnosti faktora FVIII, što se može meriti Bethesda-jedinicama (BU) po mL plazme korišćenjem modifikovanog testa. Rizik od razvoja inhibitora je povezan sa težinom bolesti i sa izloženošću faktoru VIII, pri čemu je a najveći tokom prvih 20 dana izlaganja. Retko, inhibitori se mogu razviti nakon prvih 100 dana izlaganja.

Slučajevi ponovne pojave inhibitora (u niskom titru) su uočeni nakon prelaska sa jednog proizvoda faktora VIII na drugi, kod pacijenata koji su lek prethodno primali više od 100 dana, a kod kojih postoji podatak o ranijoj pojavi inhibitora. Zbog toga se preporučuje pažljivo praćenje pojave inhibitora kod svih pacijenata kod kojih je izvršena promena leka.

Klinički značaj razvoja inhibitora će zavisiti od titra inhibitora, pri čemu inhibitori sa niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Po pravilu, kod pacijenata koji su na terapiji humanim faktorom koagulacije VIII, treba pažljivo pratiti pojavu inhibitora, odgovarajućim kliničkim posmatranjima i laboratorijskim testovima. Ukoliko se ne postignu očekivani nivoi aktivnosti faktora VIII u plazmi, ili ako odgovarajućom dozom nije moguće kontrolisati krvarenje, neophodno je testiranje kojim bi se otkrilo prisustvo inhibitora faktora VIII. Kod pacijenata sa visokim nivoima inhibitora, terapija faktorom VIII može biti neefikasna i moraju se razmotriti druge terapijske opcije. Lečenje ovih pacijenata moraju voditi lekari sa iskustvom u zbrinjavanju pacijenata sa hemofilijom A i onih sa inhibitorima faktora VIII.

### Kardiovaskularni događaji

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

### Komplikacije povezane sa kateterom

Ako je potrebno postaviti centralni venski kateter (engl. *central venous access device*, CVAD), treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih sa centralnim venskim kateterom, koje uključuju lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mestu primene katetera.

## **Važne informacije o zaštiti od prenosa virusa**

Standardne mere za prevenciju infekcija nastalih usled primene lekova koji su dobijeni iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju davalaca, analizu pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične markere infekcija i uvođenje efikasnih proizvodnih postupaka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos tome, kada se primenjuju lekovi poreklom iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenošenja infektivnih agenasa ne može se u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili neočekivane viruse i druge patogene.

Preduzete mere se smatraju efikasnim za viruse sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV), i za virus bez omotača kao što je hepatitis A virus (HAV).

Ove mere mogu imati ograničenu efikasnost na viruse bez omotača kao što je parvovirus B19.

Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna za trudnice (fetalna infekcija) i za osobe sa imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (npr. hemolitička anemija).

Treba razmotriti odgovarajuću vakcinaciju (protiv hepatitisa A i B) kod pacijenata koji redovno/ponavljano primaju proizvode (FVIII/vWF) dobijene iz humane plazme.

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primeni ovog leka zabeleži ime i broj serije leka kako bi se održala veza između pacijenta i date serije leka.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija ovog leka sa drugim lekovima nisu rađena.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Reproduktivne studije na životinjama nisu sprovedene sa ovim lekom.

#### von Willebrand-ova bolest

Situacija je različita kod von Willebrand-ove bolesti zbog njenog autozomnog nasleđivanja. Žene su čak više pogođene od muškaraca, zbog dodatnog rizika od krvarenja kao što je menstruacija, trudnoća, trudovi, porođaj i ginekološke komplikacije. Na osnovu postmarketinškog iskustva, zamena vWF-a u prevenciji i lečenju akutnog krvarenja nije kontraindikovana.

Ne postoje dostupne kliničke studije o supstitucionoj terapiji sa vWF kod trudnica i dojilja.

#### Hemofilija A

S obzirom na retku pojavu hemofilije A kod žena, iskustvo o primeni faktora VIII tokom trudnoće i dojenja nije dostupno.

Stoga, tokom trudnoće i laktacije vWF i faktor VIII treba koristiti samo ukoliko postoje jasne indikacije, i ukoliko korist prevazilazi rizik.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Haemate P nema uticaj na sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Sledeće neželjene reakcije su zasnovane na post-marketinškom iskustvu.

#### Sažetak bezbednosnog profila

Tokom lečenja odraslih osoba i adolescenata lekom Haemate P, mogu se pojaviti sledeće neželjene reakcije: Reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije, tromboembolijski događaji i povišena temperatura (groznica). Osim toga, kod pacijenata se mogu pojaviti inhibitori faktora VIII i vWF.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa.

Učestalost je definisana na osnovu sledeće konvencije: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); veoma retko ( $< 1/10.000$ ); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

<b>Klasa sistema organa (SOC, MedDRA)</b>	<b>Neželjena reakcija</b>	<b>Učestalost</b>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	<i>Hipervolemija Hemoliza Inhibicija VWF Inhibicija FVIII</i>	<i>Nepoznata Nepoznata Veoma retko Povremeno (PTPs) * Veoma često (PUPs) *</i>
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	<i>Groznica</i>	<i>Veoma retko</i>

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	<i>Reakcije preosetljivosti (alergijske reakcije)</i>	<i>Veoma retko</i>
<i>Vaskularni poremećaji</i>	<i>Tromboza Tromboembolijski događaji</i>	<i>Veoma retko Veoma retko</i>

\*Učestalost se zasniva na studijama sprovedenim na svim lekovima koji sadrže FVIII koje obuhvataju pacijente sa teškom hemofilijom A. PTPs = pacijenti koji su ranije lečeni (engl. *previously-treated patients*), PUPs = pacijenti koji nisu ranije lečeni (engl. *previously-untreated patients*).

### Opis pojedinih neželjenih reakcija

#### • Poremećaji krvi i limfnog sistema

Kada su potrebne veoma velike ili učestale doze, npr. kada su prisutni inhibitori ili kada je u pitanju pre- ili postoperativna nega, trebalo bi sve pacijente pratiti na znakove hipervolemije. Dodatno, kod pacijenata sa krvnim grupama A, B i AB bi trebalo pratiti pojavu intravaskularne hemolize i/ili smanjenja vrednosti hematokrita.

#### • Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Retko se može pojaviti groznica.

#### • Poremećaji imunskog sistema

Preosetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključiti angioedem, osećaj da vas nešto peče i bridenje na mestu primene infuzije, drhtavicu, crvenilo, generalizovanu urtikariju, glavobolju, osip, hipotenziju, letargiju, mučninu, uznemirenost, tahikardiju, stezanje u grudima, svrab, povraćanje, zviždanje u grudima) veoma retko se javljaju, i mogu u nekim slučajevima napredovati do teške anafilakse (uključujući šok).

### **von Willebrand-ova bolest**

#### • Poremećaji krvi i limfnog sistema

Kod pacijenata sa von Willebrand-ovom bolešću, posebno kod pacijenata sa bolešću tipa 3, mogu veoma retko da se razviju neutrališuća antitela (inhibitori) na vWF. Ukoliko se takvi inhibitori pojave, stanje će se manifestovati kao neadekvatan klinički odgovor. Ova antitela precipitiraju i mogu se javiti istovremeno sa anafilaktičkom reakcijom. Stoga, pacijente koji su već doživeli anafilaktičku reakciju treba ispitati na prisustvo inhibitora.

U svim ovakvim slučajevima, preporučeno je da se kontaktira specijalizovani centar za hemofiliju.

#### • Vaskularni poremećaji

Veoma retko, postoji rizik od trombotičkih/ tromboembolijskih događaja (uključujući emboliju pluća).

Kod pacijenata koji primaju lekove sa vWF, održavanje visoke koncentracije FVIII:C u plazmi može povećati rizik od trombotičkih događaja (videti odeljak 4.4).

### **Hemofilija A**

#### • Poremećaji krvi i limfnog sistema

Kod pacijenata sa hemofilijom A koji se leče lekovima koji sadrže faktor VIII, uključujući i lek Haemate P može doći do razvoja neutrališućih antitela (inhibitori). Ukoliko se ovakvi inhibitori pojave, stanje će se manifestovati kao neadekvatan klinički odgovor. U ovakvim slučajevima, preporučeno je da se kontaktira specijalizovani centar za hemofiliju.

Za podatke o bezbednosti u vezi sa infektivnim agensima, videti odeljak 4.4.

### Pedijatrijska populacija

Očekuje se da učestalost, tip i težina neželjenih reakcija kod dece bude ista kao i kod odraslih.

### 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

Nisu zabeleženi simptomi predoziranja sa vWF-om i FVIII. Ipak, u slučaju primene izuzetno visokih doza, ne može da se isključi rizik od tromboze, naročito kod lekova sa vWF koji imaju visok sadržaj FVIII.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antihemoragici: Faktori koagulacije krvi, faktor VIII i von Willebrandov faktor u kombinaciji.

**ATC šifra:** B02BD06

#### von Willebrand-ov faktor

Ovaj lek ima isti mehanizam dejstva kao i endogeni vWF.

Pored svoje zaštitne uloge faktora VIII, von Willebrand-ov faktor posreduje u adheziji trombocita na mesto vaskularne povrede i igra glavnu ulogu u agregaciji trombocita.

Primenom vWF-a postiže se korekcija hemostatskih poremećaja ispoljenih kod pacijenata sa deficitom vWF-a (vWB) na dva načina:

- vWF ponovo uspostavlja adheziju trombocita za vaskularni subendotel na mestu vaskularnog oštećenja (pošto se vezuje i za vaskularni subendotel i za membranu trombocita), omogućavajući primarnu hemostazu, koja se manifestuje skraćanjem vremena krvarenja. Ovaj efekat se pojavljuje odmah i poznato je da u velikoj meri zavisi od stepena polimerizacije proteina, tj. od sadržaja vWF- multimera visokih molekularnih masa.
- vWF odloženo koriguje prateći deficit faktora VIII. Nakon intravenske primene, vWF se vezuje za endogeni faktor VIII (koji se normalno sintetiše u organizmu pacijenta) i stabilizuje ga čime se sprečava njegova brza razgradnja.

Iz tih razloga, primena čistog vWF (vWF sa niskom koncentracijom FVIII) nakon prve infuzije dovodi do normalizacije koncentracije FVIII:C sa neznatnim odlaganjem.

Primena preparata vWF-a koji sadrže FVIII:C normalizuje koncentraciju FVIII:C odmah nakon prve infuzije.

#### Faktor VIII

Ovaj lek ima isti mehanizam dejstva kao endogeni faktor VIII.

Kompleks faktora VIII/von Willebrand-ovog faktora se sastoji od dva molekula (faktor VIII i von Willebrand-ov faktor) koji imaju različite fiziološke funkcije. Nakon infuzije pacijentu sa hemofilijom, faktor VIII se vezuje za von Willebrand-ov faktor u krvi.



Aktivirani faktor VIII igra ulogu kofaktora aktiviranog faktora IX, ubrzavajući konverziju faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X prevodi protrombin u trombin. Trombin zatim prevodi fibrinogen u fibrin i krvni ugrušak se može formirati.

Hemofilija A je urođeni poremećaj koagulacije krvi vezan za pol, koji nastaje usled smanjenja koncentracije faktora VIII, a manifestuje se u vidu obilnih krvarenja u zglobne prostore, mišiće ili unutrašnje organe bilo spontano ili kao rezultat slučajne ili operativne traume. Supstitucionom terapijom koncentracija faktora VIII u plazmi se povećava, čime se obezbeđuje privremena korekcija deficita faktora VIII i koriguje se sklonost ka krvavljenju.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### von Willebrand-ov faktor

Farmakokinetika ovog leka je praćena kod 28 pacijenata koji imaju von Willebrand-ovu bolest (vWB), u stanju kada nema krvarenja [tip 1 n=10; tip 2A n=10; tip 2M n= 1; tip 3 n=7].

Medijana vrednosti terminalnog poluvremena eliminacije vWF:RCof (dvoprostorni model) je bila 9,9 časova (opseg: 2,8 do 51,1). Medijana vrednosti inicijalnog poluvremena eliminacije je bila 1,47 časova (u rasponu od 0,28 do 13,86). Medijana vrednosti oporavka aktivnosti vWF:RCof *in vivo* je bila 1,9 (i.j./ dL)/(i.j./ kg), [u rasponu od 0,6 do 4,5]. Medijana vrednosti površine ispod krive (PIK) je bila 1664 i.j./dL x h (u rasponu od 142 do 3846), medijana vremena zadržavanja (SVZ) je bila 13,7 časova (u rasponu od 3,0 do 44,6) i medijana vrednosti klirensa je bila 4,81 mL/kg/h (u rasponu od 2,08 do 53,0).

Najviše koncentracije vWF-a u plazmi se obično postižu oko 50 minuta nakon injekcije. Najviše koncentracije FVIII u plazmi se postižu između 1-1,5 h nakon injekcije.

### Faktor VIII

Nakon intravenske injekcije dolazi do brzog povećanja aktivnosti FVIII u plazmi (FVIII:C), praćeno naglim opadanjem aktivnosti, a zatim do sporije brzine opadanja aktivnosti.

Studije na pacijentima sa hemofilijom A su pokazale medijanu vrednosti poluvremena eliminacije od 12,6 časova (u rasponu od 5,0 do 27,7). Dostignuta je ukupna medijana *recovery* vrednosti FVIII *in vivo* od 1,73 (i.j./ dL)/(i.j./kg) (u rasponu od 0,5 do 4,13). U jednoj studiji medijana vremena zadržavanja je bila 19,0 časova (u rasponu od 14,8 do 40,0), medijana vrednosti PIK-a je bila 36,1 (% x časova)/ (i.j./ kg) (u rasponu od 14,8 do 72,4), medijana vrednosti klirensa iznosila je 2,8 mL/kg/ h (u rasponu od 1,4 do 6,7).

### Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za pacijente mlađe od 12 godina.

## 5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Ovaj lek sadrži faktor VIII i von Willebrand-ov faktor kao aktivne supstance, koji su dobijeni iz humane plazme, i koji se ponašaju kao endogeni konstituenti plazme.

Primenom pojedinačne doze leka Haemate P kod različitih životinjskih vrsta nisu otkriveni toksični efekti. Nije bilo moguće prikladno izvesti preklinička ispitivanja ponovljenog doziranja na konvencionalnim životinjskim modelima (hronična toksičnost, kancerogenost i mutagenost) zbog stvaranja antitela usled primene heterologih humanih proteina.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

albumin, humani  
glicin  
natrijum-hlorid  
natrijum-citrat  
natrijum-hidroksid ili hlorovodonična kiselina (u malim količinama za podešavanje pH)

Rastvarač:

voda za injekcije, 10 mL

## 6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, rastvorima za razblaživanje i rastvaračima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.1.

## 6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe leka nakon rekonstitucije

Utvrđena je fizičko-hemijska stabilnost rekonstituisanog leka tokom 48 sati na temperaturi do 25 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, s obzirom da ovaj lek ne sadrži konzervans, rekonstituisan proizvod treba odmah upotrebiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, rekonstituisani lek ne treba čuvati duže od 8 sati na temperaturi do 25°C.

Jednom kada se rekonstituisani lek (rastvor) prebaci u špric, mora se odmah upotrebiti.

## 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka, videti odeljak 6.3.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

*Unutrašnje pakovanje:*

Bočica sa praškom:

Bočica za injekciju od bezbojnog, livenog stakla tipa II (Ph. Eur.), hermetički zatopljena pod vakuumom gumenim infuzionim čepom (bez lateksa), sa plastičnim diskom i aluminijumskim zatvaračem.

Bočica sa rastvaračem (voda za injekcije)

Bočica za injekciju od cilindričnog, bezbojnog stakla sa obrađenom unturašnjom površinom, tipa I (Ph. Eur.), zatopljena gumenim infuzionim čepom (bez lateksa), sa plastičnim diskom i aluminijumskim zatvaračem.

*Spoljašnje pakovanje*

1 bočica sa praškom

1 bočica sa 10 mL vode za injekcije

1 filter transfer set 20/20

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

*Opšta uputstva:*




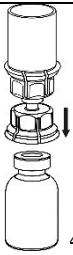
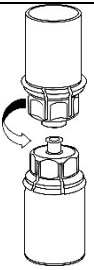

- Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan. Nakon filtriranja/izvlačenja (videti ispod) rekonstituisani proizvod pre primene treba vizuelno proveriti na prisustvo čestica. Čak i ako su uputstva za rekonstituciju precizno praćena, nije neuobičajeno da ostane nešto pahuljica ili čestica.

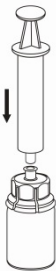
Filter u sastavu Mix2Vial seta u potpunosti uklanja ove čestice. Filtracija nema uticaj na doziranje. Ne koristiti vidljivo zamućene rastvore ili rastvore koji i nakon filtracije sadrže pahuljice ili čestice.

- **Rekonstitucija i izvlačenje se moraju izvoditi pod aseptičnim uslovima.**

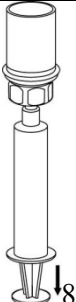

**Rekonstitucija:**

Zagrejati rastvarač na sobnu temperaturu. Ukloniti zaštitne zatvarače sa bočice sa praškom i bočice sa rastvaračem, rastvorom antiseptika očistiti gumene čepove obe bočice i ostaviti ih da se osuše pre otvaranja Mix2Vial pakovanja.

 <p>1</p>	<p>1. Otvoriti Mix2Vial pakovanje uklonjanjem zaštitne folije. Ne vaditi Mix2Vial iz blister pakovanja.</p>
 <p>2</p>	<p>2. Staviti <b>bočicu sa rastvaračem</b> na ravnu, čistu površinu, i čvrsto držati bočicu. Uzeti Mix2Vial u blister pakovanju i gurnuti oštar vrh na kraju <b>plavog</b> adaptera <b>pravo nadole</b> kroz čep bočice sa rastvaračem.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Pažljivo ukloniti blister pakovanje sa Mix2Vial seta držeći za obod, povlačeći <b>vertikalno</b> naviše. Voditi računa da je uklonjeno samo blister pakovanje, a ne i Mix2Vial set.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Postaviti <b>bočicu sa praškom</b> na ravnu i čvrstu površinu. Okrenuti bočicu sa rastvaračem na koju je dodat Mix2Vial set i gurnuti oštar vrh na kraju <b>providnog</b> adaptera <b>pravo nadole</b> kroz čep bočice sa praškom. Rastvarač će se automatski izliti u bočicu sa praškom.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Jednom rukom držati stranu Mix2Vial seta na kojoj je bočica sa praškom, a drugom rukom držati stranu bočice sa rastvaračem i pažljivo razdvojiti set na dva dela, kako bi se izbeglo stvaranje prekomerne pene pri rastvaranju praška. Odbaciti bočicu sa rastvaračem na koju je dodat plavi Mix2Vial adapter.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Laganim, kružnim pokretima bočice sa praškom izvršiti potpuno rastvaranje praška u bočici na koju je dodat providni adapter. Ne mućkati.</p>

 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Uvući vazduh u prazan, sterilan špic. Držeći bočicu sa proizvodom uspravno, povezati špic sa Mix2Vial Luer Lock konektorom. Ubaciti vazduh u bočicu sa proizvodom.</p>
---	--

### ***Izvlačenje i primena***

 <p style="text-align: right;">8</p>	<p>8. Držeći pritisnut klip šprica, okrenuti sistem naopako i uvući rastvor u špic povlačenjem klipa polako nazad.</p>
 <p style="text-align: right;">9</p>	<p>9. Sada kada je rastvor prebačen u špic, čvrsto držati telo šprica (tako da klip šprica bude okrenut nadole) i razdvojiti Mix2Vial providni adapter od šprica.</p>

Za primenu leka Haemate P, preporučuje se upotreba plastičnih špriceva za jednokratnu upotrebu, jer rastvori ovog tipa imaju tendenciju prijanjanja za staklene površine svih staklenih špriceva.

Primeniti rastvor sporo, intravenski vodeći računa da krv ne uđe u napunjeni špic (videti odeljak 4.2).

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

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD  
Batajnički drum 5A, Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole: 06-3937/1-85

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00703-16-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 19.02.1986.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.10.2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

dodeliti