

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Immunate, 190 i.j./5 mL + 250 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju  
Immunate, 375 i.j./5 mL + 500 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju  
Immunate, 750 i.j./10 mL + 1000 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: humani von Willebrand-ov faktor, humani faktor koagulacije VIII

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Aktivne supstance:* humani von Willebrand-ov faktor (VWF:RCo), humani faktor koagulacije VIII.

*Immunate, 190 i.j./5 mL + 250 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju*

Jedna bočica nominalno sadrži 190 i.j. humanog von Willebrand-ovog faktora<sup>1</sup> (VWF:RCo)<sup>1</sup> i 250 i.j. humanog faktora koagulacije VIII<sup>2</sup>, oba poreklom iz humane plazme. Lek Immunate sadrži približno 38 i.j./mL humanog von Willebrand-ovog faktora i 50 i.j./mL humanog faktora koagulacije VIII nakon rekonstitucije.

*Immunate, 375 i.j./5 mL + 500 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju*

Jedna bočica nominalno sadrži 375 i.j. humanog von Willebrand-ovog faktora (VWF:RCo)<sup>1</sup> i 500 i.j. humanog faktora koagulacije VIII<sup>2</sup>, oba poreklom iz humane plazme. Lek Immunate sadrži približno 75 i.j./mL humanog von Willebrand-ovog faktora i 100 i.j./mL humanog faktora koagulacije VIII nakon rekonstitucije.

*Immunate, 750 i.j./10 mL + 1000 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju*

Jedna bočica nominalno sadrži 750 i.j. humanog von Willebrand-ovog faktora (VWF:RCo)<sup>1</sup> i 1000 i.j. humanog faktora koagulacije VIII<sup>2</sup>, oba poreklom iz humane plazme. Lek Immunate sadrži približno 75 i.j./mL humanog von Willebrand-ovog faktora i 100 i.j./mL humanog faktora koagulacije VIII nakon rekonstitucije.

Jačina faktora VIII (i.j.) je određena pomoću hromogenog ispitivanja prema standardima Evropske farmakopeje. Specifična aktivnost Immunate je 70±30 i.j. faktor VIII/mg proteina<sup>3</sup>.

Jačina VWF (i.j.) je određena pomoću ispitivanja sa ristocetin kofaktorom (VWF:RCo) prema Evropskoj farmakopeji.

Lek je proizveden iz humane plazme donora.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

*Immunate, 190 i.j./5 mL + 250 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju*

Natrijum (9,8 mg po bočici)

*Immunate, 375 i.j./5 mL + 500 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju*

Natrijum (9,8 mg po bočici).

*Immunate, 750 i.j./10 mL + 1000 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju*

Natrijum (19,6 mg po bočici)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

<sup>1</sup> Aktivnost ristocetin kofaktora humanog von Willebrand-ovog faktora je određena u odnosu na međunarodni standard SZO za koncentrat von Willebrand-ovog faktora.

<sup>2</sup> Jačina faktora VIII je određena u odnosu na međunarodne standarde SZO za koncentrate faktora VIII.

<sup>3</sup> Bez stabilizatora (albumin). Maksimalna specifična aktivnost pri odnosu 1:1 aktivnost faktora VIII na prema von Willebrand faktor-antigen je 100 i.j. faktora VIII po mg proteina.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

*Izgled praška:* beo do svetlo žut prašak

*Izgled rastvarača:* bistra, bezbojna tečnost bez vidljivih čestica

*Izgled rastvora:* bezbojan do slabo žut, bistar do blago opalescentan rastvor (videti odeljak 6.6)

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Terapija i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa kongenitalnom (hemofilija A) ili stečenom deficijencijom faktora VIII.

Terapija krvarenja kod pacijenta sa von Willebrand-ovom bolešću sa deficijencijom faktora VIII, ako nije dostupan nijedan specifičan lek koji je efikasan u terapiji von Willebrand-ove bolesti, i kada je terapija samo dezmopresinom (DDAVP) neefikasna ili kontraindikovana.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Terapija treba da bude pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju poremećaja hemostaze.

##### Praćenje terapije

Tokom lečenja, savetuje se adekvatno određivanje nivoa faktora VIII da bi se odredila doza koja treba da se primenjuje kao i učestalostponavljenih infuzija. Posebno u slučaju velikih hirurških intervencija, neophodno je precizno praćenje supstitucione terapije analizom koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi). Odgovori na terapiju faktorom VIII mogu varirati kod pacijenata pokazujući različita poluvremena eliminacije i *recovery* vrednosti.

Doza zasnovana na telesnoj masi može zahtevati prilagođavanje kod pacijenata sa manjom ili prekomernom telesnom masom.

##### Doziranje

##### **Doziranje u hemofiliji A**

Doziranje i trajanje supstitucione terapije zavise od ozbiljnosti deficijencije faktora VIII, od lokacije i dužine krvarenja, kao i od kliničkog stanja pacijenta.

Broj jedinica faktora VIII koje će se primeniti je izražen u međunarodnim jedinicama (i.j.), određenim prema važećim standardima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za proizvode koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi se izražava u procentima (u odnosu na normalnu humanu plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

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

Izračunavanje potrebne doze faktora VIII zasniva se na empirijskim nalazima da 1 internacionalna jedinica (i.j.) faktora VIII po kg telesne mase podiže nivo aktivnosti faktora VIII u plazmi za približno 2% normalne aktivnosti.

Potrebna doza se izračunava pomoću sledeće formule:

$$\text{Potrebna doza} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

Količina koju treba primeniti i intervali primene moraju uvek da se usklađuju prema kliničkoj efikasnosti kod svakog pacijenta pojedinačno.

## Krvarenja i operacije

U slučaju sledećih pojava krvarenja, aktivnost faktora VIII ne sme da padne ispod datog nivoa aktivnosti u plazmi (u % u odnosu na normalne vrednosti ili u i.j./dL) u toku perioda koji se prati.

Sledeća tabela može da se koristi kao smernica za epizode krvarenja i operacije:

Stepen krvarenja/vrsta hirurškog zahvata	Potrebni nivo faktora VIII (% od normalnog) (i.j./dL)	Učestalost doziranja (sati) / trajanje terapije (dani)
<b>Krvarenje</b> Početno krvarenje u zglobovima, mišićima ili iz usne duplje	20-40	Infuziju ponavljati svakih 12 do 24 sata, najmanje 1 dan, sve dok epizoda krvarenja praćena bolom, ne prestane ili se ne postigne zalečenje.
Produžena krvarenja u zglobovima, mišićima ili hematomi	30-60	Infuziju ponavljati svakih 12 do 24 sata tokom 3 do 4 dana ili duže sve dok se bol ili akutna nesposobnost ne prevaziđu.
Krvarenja opasna po život	60-100	Infuziju ponavljati svakih 8 do 24 sata sve dok se opasnost ne ukloni.
<b>Operacije</b> <i>Manje</i> Uključujući vađenje zuba	30-60	Infuziju davati svakih 24 sata, najmanje 1 dan, sve dok se ne postigne zalečenje.
<i>Veće</i>	80-100 (pre- i post-operativno)	Infuziju ponavljati svakih 8 do 24 sata sve dok se ne postigne adekvatno zarastanje rane, a onda nastaviti terapiju najmanje još narednih 7 dana kako bi se aktivnost faktora VIII održala na nivou od 30% do 60% (i.j./dL).

Pod određenim okolnostima (npr. prisustvo niskog titra inhibitora) mogu biti potrebne veće doze od onih koje su izračunate putem date formule.

### **Dugotrajna profilaksa**

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja kod pacijenata sa ozbiljnom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 i.j. faktora VIII po kg telesne mase u intervalima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, pogotovu kod mlađih pacijenata, mogu biti neophodni kraći intervali doziranja ili veće doze.

### **Doziranje kod von Willebrand-ove bolesti**

Nadoknada lekom Immunate za kontrolu krvarenja treba da prati smernice date za hemofiliju A.

S obzirom na to da lek Immunate sadrži relativno visok nivo faktora VIII u odnosu na VWF, ordinirajući lekar treba da vodi računa da kontinuirana terapija može dovesti do prekomernog povećanja faktora FVIII:C, što može dovesti do povećanog rizika za trombozu.

### *Pedijatrijska populacija*

Ovaj lek treba oprezno davati deci uzrasta ispod 6 godina. U ovoj uzrasnoj grupi primena faktora VIII je ograničena i postoji malo kliničkih podataka na raspolaganju za ovu grupu pacijenata. Doziranje u hemofiliji A kod dece i adolescenata starosti ispod 18 godina se zasniva na telesnoj masi i zato se uopšteno zasniva na

istim vodičima kao i za odrasle. Doza i učestalost primene treba uvek da se određuje prema kliničkoj efikasnosti kod pojedinačnih slučajeva (videti odeljak 4.4). U nekim slučajevima, posebno kod mladih pacijenata, kraći interavli doziranja ili veće doze mogu biti potrebne.

#### Način primene

Intravenska upotreba.

Lek Immunate treba primeniti sporo, intravenskim putem. Maksimalna brzina infuzije ne sme da prekorači 2 mL po minuti.

Treba preduzeti mere opreza pre rukovanja ili primene ovog leka.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku 6.1.

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

#### **Praćenje**

Kako bi se olakšalo praćenje bioloških lekova, treba jasno evidentirati ime i serijski broj primenjenog leka.

#### **Preosetljivost**

Mogu se javiti reakcije preosetljivosti pri upotrebi leka Immunate. Ako se pojave znaci reakcije preosetljivosti, pacijente treba savetovati da odmah prekinu sa primenom leka i da pozovu svog lekara. Pacijenti moraju biti informisani o ranim znacima reakcija preosetljivosti koji uključuju urtikariju, generalizovanu urtikariju, osip, crvenilo, svrab, edem (uključujući oticanje lica i kapaka), stezanje u grudima, zviždanje, dispneu, bol u grudima, tahikardiju, hipotenziju i anafilaksu do alergijskog šoka. U slučaju šoka, treba primeni uobičajenu medicinsku anti-šok terapiju.

#### **Inhibitori (Pacijenti sa hemofilijom A)**

Stvaranje neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII je poznata komplikacija u terapiji pacijenata sa hemofilijom A. Ovi inhibitori su uglavnom IgG imunoglobulini usmereni protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII. Njihova količina se određuje modifikovanim ispitivanjem i izražava se u Bethesda jedinicama (B.j.) po mL plazme. Rizik od razvoja inhibitora je u korelaciji sa ozbiljnošću bolesti i sa izloženošću faktoru VIII, a najveći rizik postoji u toku prvih 50 dana izlaganja i nastavlja se kroz život iako je rizik neuobičajen.

Klinički značaj razvoja inhibitora zavisi od titra inhibitora. Nizak titar inhibitora, koji su prolazno prisutni ili ostaju trajni, predstavlja manji rizik za neadekvatni klinički odgovor od većeg titra inhibitora.

Uopšteno, sve pacijente koji su na terapiji lekovima koji sadrže faktor koagulacije VIII treba pažljivo pratiti na razvoj inhibitora odgovarajućim kliničkim pregledima i laboratorijskim testovima.

Ukoliko se očekivani nivoi aktivnosti faktora VIII u plazmi ne postignu, ili ako se krvarenje ne može kontrolisati odgovarajućom dozom, treba ispitati prisustvo inhibitora faktora VIII. Kod pacijenata sa visokim nivoom inhibitora, terapija faktorom VIII može biti neuspešna pa se moraju razmotriti druge terapijske mogućnosti. Lečenje ovih pacijenata treba da vodi samo lekar sa iskustvom u lečenju pacijenata sa hemofilijom i inhibitorima faktora VIII.

#### **Kardiovaskularni događaji**

Kod pacijenata koji imaju faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, supstitucionna terapija sa faktorom FVIII može povećati kardiovaskularni rizik.

#### **Inhibitori (Pacijenti sa von Willebrand-ovom bolešću)**

Kod pacijenata sa von Willebrand-ovom bolešću, posebno tipom 3, mogu se razviti neutrališuća antitela (inhibitori) na von Willebrand-ov faktor. Ako se ne postignu očekivani nivoi VWF:RCo aktivnosti u plazmi, ili ako se krvarenje ne može kontrolisati odgovarajućom dozom, treba uraditi odgovarajuće ispitivanje da bi

se utvrdilo da li su prisutni inhibitori von Willebrand-ovog faktora. Kod pacijenata sa visokim nivoima inhibitora, terapija von Willebrand-ovog faktora može biti neefikasna, pa treba razmisliti o drugim terapijskim mogućnostima.

### Tromboza

Postoji rizik za pojavu tromboze, posebno kod pacijenata za koje se zna da imaju kliničke i laboratorijske faktore rizika. Pacijenti se moraju pratiti, kako bi se primetili rani znaci tromboze. Treba uvesti profilaksu protiv venske tromboembolije, prema važećim preporukama. Pošto lek Immunate sadrži relativno visok sadržaj faktora VIII u odnosu na VWF, ordinirajući lekar treba da vodi računa da kontinuirana terapija može dovesti do prekomernog porasta FVIII:C. Kod pacijenata koji primaju lek Immunate, treba pratiti nivoe FVIII:C u plazmi, da bi se izbegli kontinuirani, prekomerni nivoi, koji mogu povećati rizik od pojave trombotičkih događaja.

Standardne mere za prevenciju infekcija usled primene lekova dobijenih iz humane krvi ili plazme uključuju odabir donora, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i sveukupnoj prikupljenoj (engl. *pool*) plazmi, kao i uvođenje efektivnih proizvodnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Bez obzira na to, kada se primenjuju lekovi dobijeni iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene.

Preduzete mere se smatraju efektivnim za viruse sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV), kao i za viruse bez omotača, kao što je hepatitis A virus (HAV). Preduzete mere mogu imati ograničeno dejstvo na viruse bez omotača kao što je parvovirus B19. Infekcije parvovirusom B19 mogu biti ozbiljne za trudnice (fetalne infekcije) i za osobe koje imaju oslabljeni imunski sistem ili pojačanu eritropoezu (na primer hemolitička anemija).

Preporučuje se odgovarajuća vakcinacija (protiv hepatitisa A i B) pacijenata koji primaju redovno/ponavljano faktor VIII proizveden iz humane plazme.

Lek Immunate sadrži izoaglutinine koji određuju krvnu grupu (anti-A i anti-B). Kod pacijenata sa krvnim grupama A, B ili AB, može doći do hemolize nakon ponavljane primene u kratkim intervalima ili nakon davanja veoma velikih doza,

### Sadržaj natrijuma

*Immunate, 190 i.j./5 mL + 250 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju*

Ovaj lek sadrži 9,8 mg natrijuma po bočici, što je ekvivalentno 0,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma kod odraslih osoba po preporuci SZO.

*Immunate, 375 i.j./5 mL + 500 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju*

Ovaj lek sadrži 9,8 mg natrijuma po bočici, što je ekvivalentno 0,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma kod odraslih osoba po preporuci SZO.

*Immunate, 750 i.j./10 mL + 1000 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju*

Ovaj lek sadrži 19,6 mg natrijuma po bočici, što je ekvivalentno 1% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma kod odraslih osoba po preporuci SZO.

### **Pedijatrijska populacija**

Ovaj lek treba oprezno davati deci uzrasta ispod 6 godina. U ovoj uzrasnoj grupi primena faktora VIII je ograničena i postoji malo kliničkih podataka na raspolaganju za ovu grupu pacijenata.

Navedena upozorenja i mere opreza se odnose i na odrasle i na pedijatrijske pacijente.

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

Nisu sprovedene studije o interakcijama sa lekom Immunate.

Nisu zabeležene interakcije lekova koji sadrže humani faktor koagulacije VIII sa drugim lekovima.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja faktora VIII na reproduktivnu sposobnost životinja. Usled retke pojave hemofilije A kod žena, nema iskustva u primeni faktora VIII u toku trudnoće i dojenja. Zbog toga, lek Immunate treba koristiti u toku trudnoće i dojenja samo ako postoji jasna indikacija.

Videti odeljak 4.4 za informacije o infekcijama parvovirusom B19.

Uticaji leka Immunate na plodnost još uvek nisu ustanovljeni.

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

Nema podataka o uticaju leka Immunate na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### **Moguća neželjena dejstva proizvoda faktora VIII dobijenih iz humane plazme:**

##### **Sažetak bezbednosnog profila**

Preosetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu da uključuju angioedem, peckanje i bol na mestu primene infuzije, drhtavicu, rumenilo, generalizovanu urtikariju, osip, glavobolju, urtikariju, svrab, hipotenziju, letargiju, mučninu, uznemirenost, tahikardiju, stezanje u grudima, dispneu, golicanje, povraćanje, zviždanje u grudima), primećeni su retko i u nekim slučajevima to može dovesti do teške anafilakse (uključujući šok). Pacijente treba savetovati da se obrate svom lekaru ukoliko primete neke od navedenih simptoma. (videti odeljak 4.4).

Razvoj neutrališućih antitela (inhibitora) se može javiti kod pacijenata sa hemofilijom A koji su na terapiji faktorom VIII, uključujući lek Immunate. Ukoliko se inhibitori pojave, to će se manifestovati kao nedovoljan klinički odgovor. U ovim slučajevima, preporučuje se da se pozove specijalizovani centar za hemofiliju.

Pacijenti sa von Willebrand-ovom bolešću, posebno tipa 3, mogu veoma retko da razviju neutrališuća antitela (inhibitore) na von Willebrand-ov faktor. Ako se takvi inhibitori pojave, to će se manifestovati neadekvatnim kliničkim odgovorom. Takva antitela se mogu javiti istovremeno sa anafilaktičkim reakcijama. Zbog toga, ove pacijente treba ispitati na prisustvo inhibitora. U svim ovim slučajevima, savetuje se da se pozove specijalizovani centar za hemofiliju.

Primena većih doza leka pacijentima sa krvnom grupom A, B i AB može dovesti do hemolize.

U vezi informacija o bezbednosti leka koje se tiču prenosa infektivnih agenasa, videti odeljak 4.4.

##### **Neželjena dejstva zasnovana na slučajevima prijavljenim iz kliničkih studija i nakon stavljanja leka Immunate u promet:**

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija.

Tabela prikazana ispod je u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (SOC lista i preporučeni termini).

Učestalost je određena u skladu sa sledećom konvencijom:

Veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Povremeno <sup>1</sup>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Inhibicija faktora VIII	Povremeno (PTP) <sup>2</sup> Veoma često (PUP) <sup>2</sup>
	Koagulopatija	Nepoznata učestalost

Psihijatrijski poremećaji	Uznemirenost	Nepoznata učestalost
Poremećaji nervnog sistema	Parestezija	Nepoznata učestalost
	Vrtoglavica	Nepoznata učestalost
	Glavobolja	Nepoznata učestalost
Poremećaji oka	Konjunktivitis	Nepoznata učestalost
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	Nepoznata učestalost
	Palpitacije	Nepoznata učestalost
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Nepoznata učestalost
	Crvenilo	Nepoznata učestalost
	Bledilo	Nepoznata učestalost
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispnea	Nepoznata učestalost
	Kašalj	Nepoznata učestalost
Gastrointestinalni poremećaji	Povraćanje	Nepoznata učestalost
	Mučnina	Nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija	Nepoznata učestalost
	Osip (uključujući eritematozni i papularni osip)	Nepoznata učestalost
	Svrab	Nepoznata učestalost
	Eritem	Nepoznata učestalost
	Hiperhidroza	Nepoznata učestalost
	Neurodermatitis	Nepoznata učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mialgija	Nepoznata učestalost
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Bol u grudima	Nepoznata učestalost
	Nelagodnost u grudima	Nepoznata učestalost
	Edem (uključujući periferni edem, otok kapaka i lica)	Nepoznata učestalost
	Pireksija	Nepoznata učestalost
	Drhtavica	Nepoznata učestalost
	Reakcije na mestu primene (uključujući osećaj žarenja)	Nepoznata učestalost
	Bol	Nepoznata učestalost

<sup>1</sup> Jedna reakcija preosetljivosti na 329 infuzija u jednoj kliničkoj studiji sprovedenoj na 5 pacijenata.

<sup>2</sup> Učestalost se zasniva na studijama sa svim produktima Faktora VIII koje su uključivale pacijente sa teškim oblikom hemofilije A. PTP (engl. *previously-treated patinets*) - prethodno lečeni pacijenti, PUP (engl. *previously-untreated patinets*) - prethodno nelečeni pacijenti.

#### 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  
 Faks: +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 slučajevi predoziranja.  
 Mogu se pojaviti tromboembolijski događaji. Videti odeljak 4.4.

Hemoliza se može pojaviti kod pacijenata sa krvnom grupom A, B ili AB. Videti odeljak 4.4

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antihemoragici; faktori koagulacije krvi

**ATC šifra:** B02BD06

Kompleks faktor VIII/von Willebrand-ov faktor se sastoji od dva molekula (faktor VIII i von Willebrand-ov faktor) sa različitim fiziološkim funkcijama. Kada se pacijentu sa hemofilijom primeni infuzija, faktor VIII se vezuje za von Willebrand-ov faktor u cirkulaciji pacijenta. Aktivirani faktor VIII služi kao kofaktor za aktivirani faktor IX, ubrzavajući konverziju faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X konvertuje protrombin u trombin. Trombin zatim konvertuje fibrinogen u fibrin što omogućava formiranje ugruška (koaguluma). Hemofilija A je nasledni poremećaj koagulacije krvi, zavisna od pola, a posledica je smanjenih nivoa faktora VIII:C što dovodi do obilnog krvarenja u zglobovima, mišićima i unutrašnjim organima, bilo spontano bilo kao rezultat povreda ili hirurške traume. Supstitucionom terapijom se povećavaju koncentracije faktora VIII u plazmi, i na taj način se privremeno koriguje nedostatak faktora i tendencija ka krvarenju.

Pored uloge kao zaštitnog proteina faktora VIII, von Willebrand-ov faktor (VWF) posreduje pri vezivanju trombocita na mestima vaskularne povrede i igra ulogu u agregaciji trombocita.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Svi farmakokinetički parametri za lek Immunate su određeni kod pacijenata sa ozbiljnom hemofilijom A (nivo faktora VIII  $\leq 1\%$ ). Analize uzoraka plazme su urađene u centralnoj laboratoriji pomoću hromogenog ispitivanja faktora VIII. Farmakokinetički parametri dobijeni iz ukrštene studije sa lekom Immunate u 18 prethodno lečenih pacijenata starijih od 12 godina su prikazani u sledećoj tabeli.

Sažeti prikaz farmakokinetičkih parametara za lek Immunate kod 18 pacijenata sa ozbiljnom hemofilijom A (doza = 50 i.j./kg):

Parametar	Statistički podaci			
	Prosečna vrednost	SD	Medijana	90% CL
PIK <sub>0-∞</sub> (i.j. × h/mL)	12,2	3,1	12,4	11,1 do 13,2
C <sub>max</sub> (i.j./mL)	1,0	0,3	0,9	0,8 do 1,0
T <sub>max</sub> (h)	0,3	0,1	0,3	0,3 do 0,3
Terminalno t <sub>1/2</sub> (h)	12,7	3,2	12,2	10,8 do 15,3
Klirens (mL/h)	283	146	232	199 do 254
Prosečno vreme zadržavanja	15,3	3,6	15,3	12,1 do 17,2
V <sub>ss</sub> (mL)	4166	2021	3613	2851 do 4034
Inkrementalni oporavak [(i.j./mL) / (i.j./kg)]	0,020	0,006	0,019	0,016 do 0,020

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Lek Immunate sadrži humani faktor koagulacije VIII, koji predstavlja fiziološki konstituent humane plazme i deluje kao endogeni faktor koagulacije VIII.

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne tolerancije i imunogenosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.



## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Prašak:*

Albumin, humani

Glicin

Natrijum-hlorid

Natrijum-citrat

Lizin-hidrohlorid

Kalcijum-hlorid, dihidrat

*Rastvarač:*

Voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

Lek Immunate se pre primene ne sme mešati sa drugim lekovima ili rastvaračima, osim sa onim koji su navedeni u odeljku 6.6.

Trebalo bi koristiti samo priloženi set za infuziju, jer može doći do neefikasnosti terapije usled adsorpcije faktora koagulacije VIII, humanog, na unutrašnjoj površini pojedine infuzione opreme.

### 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe je 2 godine.

Pokazano je da fizička i hemijska stabilnost rastvorenog leka na sobnoj temperaturi iznosi 3 sata. Sa mikrobiološkog aspekta, lek bi trebalo odmah upotrebiti, osim ukoliko se rastvaranje leka ne vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Ukoliko se rastvoreni lek ne upotrebi odmah, upotreba i uslovi čuvanja su odgovornost osobe koja primenjuje/koristi lek. Rastvoren proizvod se ne sme vraćati u frižider.

Tokom roka upotrebe, lek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u neprekidnom periodu od 6 meseci. Zabeležiti period čuvanja leka na sobnoj temperaturi na spoljašnjem pakovanju leka. Po isteku ovog perioda lek se ne sme vraćati u frižider i mora se odmah upotrebiti ili uništiti.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati i transportovati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rastvaranja leka, videti odeljak 6.3.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne mere opreza za primenu leka

*Immunate, 190 i.j./5 mL + 250 i.j./ 5mL:*

Unutrašnje pakovanje su prašak i rastvarač koji se nalaze u pojedinačnim staklenim bočicama, u skladu sa Ph. Eur. (prašak: staklo hidrolitičkog tipa II; rastvarač: staklo hidrolitičkog tipa I), koje su zatvorene butil gumenim čepom, u skladu sa Ph. Eur, i sa aluminijumskom kapicom sa zaštitnim plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 bočica leka Immunate, 1 bočica sa vodom za injekcije (5 mL), 1 transfer/filter set (čine ga transfer igla i filter), 1 špric za jednokratnu upotrebu (5 mL), 1 igla za jednokratnu upotrebu, 1 infuzioni set i Uputstvo za lek.

*Immunate, 375 i.j./5 mL + 500i.j./5 mL:*

Unutrašnje pakovanje su prašak i rastvarač koji se nalaze u pojedinačnim staklenim bočicama, u skladu sa Ph. Eur. (prašak: staklo hidrolitičkog tipa II; rastvarač: staklo hidrolitičkog tipa I), koje su zatvorene butil

gumenim čepom, u skladu sa Ph. Eur, i sa aluminijumskom kapicom sa zaštitnim plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 bočica leka Immunate, 1 bočica sa vodom za injekcije (5 mL), 1 transfer/filter set (čine ga transfer igla i filter), 1 špric za jednokratnu upotrebu (5 mL), 1 igla za jednokratnu upotrebu, 1 infuzioni set i Uputstvo za lek.

*Immunate, 750i.j./10 mL+ 1000 i.j./10 mL:*

Unutrašnje pakovanje su prašak i rastvarač koji se nalaze u pojedinačnim staklenim bočicama, u skladu sa Ph. Eur. (prašak: staklo hidrolitičkog tipa II; rastvarač: staklo hidrolitičkog tipa I), koje su zatvorene butil gumenim čepom, u skladu sa Ph. Eur, i sa aluminijumskom kapicom sa zaštitnim plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 bočica leka Immunate, 1 bočica sa vodom za injekcije (10 mL), 1 transfer/filter set (čine ga transfer igla i filter), 1 špric za jednokratnu upotrebu (10 mL), 1 igla za jednokratnu upotrebu, 1 infuzioni set i Uputstvo za lek.

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

Za rekonstituciju koristiti samo infuzioni set priložen u pakovanju. Lek Immunate treba rekonstituisati neposredno pre primene leka pošto lek ne sadrži konzervanse.

Preporučuje se da se deo infuzionog seta koji ulazi u venu, ispere izotoničnim rastvorom soli pre i nakon primene infuzije leka Immunate.

### **Rekonstitucija praška:**

Koristiti aseptičnu tehniku!

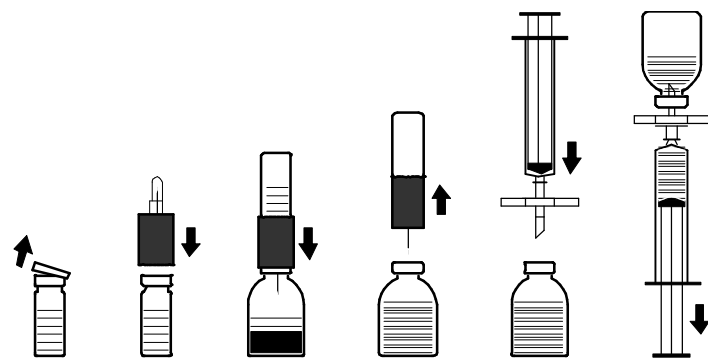
1. Neotvorenu bočicu sa rastvaračem (voda za injekcije) zagrejati do sobne temperature (maksimum 37°C).
2. Ukloniti zaštitne poklopce i sa bočice sa praškom i sa bočice sa rastvaračem (slika A) i obrisati gumene čepove na obe bočice.
3. Postaviti i pritisnuti rebrastu ivicu transfer igle na bočicu sa rastvaračem (slika B).
4. Ukloniti zaštitu sa drugog kraja transfer igle vodeći računa da se ne dotakne otkriveni deo igle.
5. Obrnuti transfer iglu sa pripojenom bočicom sa rastvaračem preko bočice sa praškom i ubaciti slobodan kraj igle kroz gumeni čep bočice sa praškom (slika C). Vakuum će povući rastvarač u bočicu sa praškom.
6. Posle otprilike oko 1 minut, razdvojiti bočice uklanjanjem transfer igle sa pripojenom bočicom sa praškom (slika D). Budući da se lek brzo rastvara, samo blago, ako je uopšte potrebno, protresti bočicu sa praškom. **NE MUČKATI SADRŽAJ BOČICE. NE OBRTATI BOČICU SA PRAŠKOM DOK NIJE SPREMNA ZA IZVLAČENJE SADRŽAJA.**
7. Posle rekonstitucije, pripremljen rastvor treba vizuelno prekontrolisati radi provere prisustva čestica ili promene boje, pre primene. Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan. Ipak, čak i kada je procedura rekonstitucije strogo poštovana, mogu se ponekad primetiti čestice. Priloženi set za filtriranje će ukloniti ove čestice što neće uticati na jačinu proizvoda koja je obeležena na pakovanju. Rastvori rekonstituisanog leka koji su zamućeni ili imaju talog se ne smeju upotrebiti.

### **Primena:**

Koristiti aseptičnu tehniku!

1. Da bi sprečilo da eventualno prisutne čestice u rastvoru, koje potiču od gumenog čepa, dospeju u organizam (rizik od mikroembolije), treba upotrebiti priloženi set za filtriranje. Za izvlačenje rastvorenog leka, potrebno je postaviti set za filtriranje na priloženi špric za jednokratnu upotrebu i ubaciti ga kroz gumeni čep (slika E).
2. Razdvojiti špric na trenutak od seta za filtriranje. Vazduh će ući kroz bočicu sa praškom i neće sva pena. Zatim izvući rastvor u špric kroz set za filtriranje (slika F)
3. Razdvojte špric od filtera i polako ubrizgate rastvor intravenski (maksimalna brzina primene

injekcije: 2 mL po minuti) pomoću priloženog kompleta za infuziju (ili priloženom iglom za jednokratnu upotrebu).



slika A slika B slika C slika D slika E slika F

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

## 7. NOSILAC DOZVOLE

FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd

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

*Immunate, 190 i.j./5 mL + 250 i.j./5mL: 515-01-04599-22-001*

*Immunate, 375 i.j./5 mL + 500i.j./5 mL: 515-01-04600-22-001*

*Immunate, 750i.j./10 mL+ 1000 i.j./10 mL: 515-01-04601-22-001*

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

Datum prve dozvole: 21.01.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.10.2023.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2023.