

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Haemate P 250 UI FVIII/600 UI FVW
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Haemate P 500 UI FVIII/1200 UI FVW
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Haemate P 1000 UI FVIII/2400 UI FVW
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de Haemate P 250 UI FVIII/600 UI FVW conține nominal:
250 UI factor uman de coagulare VIII (FVIII).
600 UI factor uman von Willebrand (FVW)
După reconstituire cu 5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține 50 UI/ml FVIII și 120 UI/ml FVW.

Un flacon de Haemate P 500 UI FVIII/1200 UI FVW conține nominal:
500 UI factor uman de coagulare VIII (FVIII).
1200 UI factor uman von Willebrand (FVW)
După reconstituire cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține 50 UI/ml FVIII și 120 UI/ml FVW.

Un flacon de Haemate P 1000 UI FVIII/2400 UI FVW conține nominal:
1000 UI factor uman de coagulare VIII (FVIII).
2400 UI factor uman von Willebrand (FVW)
După reconstituire cu 15 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține 66,6 UI/ml FVIII și 160 UI/ml FVW.

Potența FVIII (UI) este determinată prin utilizarea testului cromogenic din Farmacopeea Europeană.
Activitatea specifică a FVIII din Haemate P este de aproximativ 2-6 UI FVIII/mg proteine.

Potența FVW (UI) este măsurată utilizând un test de legare a glicoproteinei IbM (FVW:GPIbM) și este exprimată în UI de activitate a cofactorului ristocetină FVW (FVW:CoR).
Activitatea specifică a FVW pentru Haemate P este aproximativ 5 – 17 UI FVW:CoR/mg proteine.

Haemate P este fabricat din plasmă de la donatori umani.

Excipient cu efect cunoscut:

Sodiu:

Haemate P 250 UI FVIII/600 UI FVW și Haemate P 500 UI FVIII/1200 UI FVW – aproximativ 113 mmol/l (2,6 mg/ml)

Haemate P 1000 UI FVIII/2400 UI FVW – aproximativ 150 mmol/l (3,5 mg/ml)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Aspectul liofilizatului este o pulbere albă sau galben deschis sau solid friabil și solvent limpede, incolor pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Boala Von Willebrand (BVW)

Profilaxia și tratamentul hemoragiilor sau sângerărilor în urma intervențiilor chirurgicale, când tratamentul cu desmopresin în monoterapie (DDAVP) este ineficace sau contraindicat.

Hemofilia A (deficit congenital de factor de coagulare VIII)

Profilaxia și tratamentul sângerărilor la pacienții cu hemofilia A.

Acest medicament poate fi utilizat în controlul deficitului dobândit de factor VIII și pentru tratamentul pacienților cu anticorpi anti-factor VIII.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul bolii Von Willebrand (BVW) și hemofiliei A trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor hemostatice.

Doze

Boala von Willebrand:

În general, 1 UI/kg FVW:CoR ridică concentrația plasmatică a FVW:CoR cu 0,02 UI/ml (2%).

Se recomandă o creștere a nivelelor de FVW:CoR cu peste 0,6 UI/ml (60%) și ale FVIII:C cu peste 0,4 UI/ml (40%).

De regulă, pentru realizarea hemostazei, sunt recomandate valori de 40-80 UI/kg pentru factorul von Willebrand (FvW:CoR) și de 20-40 UI FVIII:C/kg greutate corporală (GC).

Poate fi necesară o doză inițială de 80 UI/kg factor von Willebrand, în special la pacienții diagnosticați cu boală von Willebrand de tip 3, la care menținerea concentrațiilor adecvate poate solicita doze mai mari decât la alte tipuri de boală von Willebrand.

Prevenirea hemoragiei în caz de intervenție chirurgicală sau traumă severă:

Pentru prevenirea sângerării în exces în timpul sau după intervențiile chirurgicale, tratamentul trebuie început cu 1 până la 2 ore înainte de procedura chirurgicală.

Se recomandă re-administrarea unei doze corespunzătoare la intervale de 12-24 ore. Dozele și durata tratamentului depind de starea clinică a bolnavului, de tipul și severitatea sângerării și de valorile concentrațiilor plasmatice de FVW:CoR și FVIII:C.

În cazul în care se administrează medicamente care conțin FVIII și factor von Willebrand, medicul curant ar trebui să aibă în vedere că tratamentul continuat poate determina o creștere excesivă a FVIII:C. După 24 - 48 ore de tratament, pentru a evita creșterea necontrolată a FVIII:C, trebuie să se ia în considerare reducerea dozelor și/sau prelungirea intervalului dintre doze.

Copii

În cazul administrării la copii, dozajul se bazează pe greutatea corporală și, prin urmare, are la bază, în general, aceleași recomandări ca și la adulți. Frecvența administrării trebuie să fie, întotdeauna, în funcție de eficacitatea clinică pentru fiecare caz în parte.

Hemofilia A

Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului se recomandă determinarea adecvată a nivelurilor de factor VIII, cu scopul de a ghida stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate fi diferit de la un pacient la altul, aceștia putând avea valori diferite ale timpului de înjumătățire plasmatică și niveluri diferite de recuperare. La pacienții subponderali sau supraponderali poate fi necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală. În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă o monitorizare precisă a terapiei de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului VIII).

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția de inhibitori ai factorului VIII. Vezi și pct. 4.4.

Dozele recomandate și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului factorului VIII, de localizarea și amploarea sângerării și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități administrate de factor VIII este exprimat în Unități Internaționale (UI), care sunt în conformitate cu actualul concentrat standard OMS pentru medicamentele care conțin factorul VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie ca procentaj (referință-plasma umană normală) sau preferabil în UI (conform Standardului Internațional pentru factorul VIII în plasmă).

O UI a activității plasmatice a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII dintr-un mililitru de plasmă umană normală.

Tratament la cerere

Calcularea dozelor necesare de factor VIII are la bază concluziile empirice că 1 UI de factor VIII/kg ridică activitatea factorului VIII din plasmă cu aproximativ 2% (2 UI/dl) din activitatea normală. Dozajul necesar este determinat prin utilizarea următoarei formule:

Unități necesare = greutate corporală [kg] x creșterea dorită a factorului VIII [% sau UI/dl] x 0.5.

Cantitatea care urmează a fi administrată și frecvența administrării ar trebui întotdeauna să fie în funcție de eficacitatea clinică pentru fiecare caz în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub valoarea dată a activității plasmei (exprimată în procente față de normal sau UI/dl) în perioada respectivă. Următorul tabel poate fi utilizat, ca ghid, pentru stabilirea dozelor în episoadele hemoragice și operațiile chirurgicale:

Gradul hemoragiei/ Tipul intervenției chirurgicale	Valoarea de Factor VIII dorită (%)	Frecvența administrării (ore)/ Durata terapiei (zile)
<i>Hemoragie</i>		
Hemartroza incipientă, hemoragie la nivelul musculaturii sau sângerări orale	20 – 40	Se repetă la intervale de 12 până la 24 ore, cel puțin 1 zi, până când episoadele hemoragice indicate de durere sunt rezolvate sau se obține vindecarea.
Hemartorze extinse, sângerări la nivel muscular sau hematom	30 – 60	Perfuzia se repetă la intervale de 12 - 24 ore pentru 3 - 4 zile sau mai mult până când durerea și dizabilitatea acută este rezolvată.
Hemoragii esențiale amenințătoare de viață	60 – 100	Perfuzarea se repetă la intervale de 8 - 24 ore, până când se rezolvă

		episodul acut.
<i>Chirurgie</i>		
Minoră, incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La intervale de 24 ore, pentru cel puțin 1 zi, până la cicatrizare (obținerea vindecării).
Majoră	80 – 100 (pre - și postoperator)	Perfuzarea se repetă la intervale de 8 - 24 ore până la cicatrizare, apoi terapia se repetă pentru cel puțin 7 zile pentru a menține activitatea factorului VIII de 30% până la 60% (UI/dl).

Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung împotriva sângerării la pacienții cu hemofilie A severă, dozele uzuale sunt 20 până la 40 UI factor VIII per kg greutate corporală la intervale de 2 până la 3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale mai scurte între doze și doze mai mari.

Copii

Nu sunt informații disponibile din studiile clinice cu privire la dozajul Haemate P la copii.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Se recomandă reconstituirea medicamentului după cum se descrie la pct. 6.6. Medicamentul reconstituit trebuie încălzit la temperatura camerei sau a corpului înainte de administrare. Se recomandă injectarea intravenoasă lentă, cu o viteză confortabilă pentru pacient. Odată ce medicamentul a fost transferat în seringă acesta trebuie utilizat imediat.

În cazul în care medicamentul trebuie administrat în cantități mari, aceasta se poate face prin perfuzie. În acest scop se recomandă transferarea medicamentului reconstituit într-un dispozitiv de perfuzie aprobat.

Viteza de injectare sau de perfuzare nu trebuie să depășească 4 ml pe minut. Se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice reacție imediată. Dacă se produce orice reacție, care ar putea avea legătură cu administrarea Haemate P, viteza de perfuzare trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită, după cum necesită starea clinică a pacientului (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitatea

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul de lot al produsului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

Hipersensibilitate

Sunt posibile reacțiile de hipersensibilitate de tip alergic. Dacă simptomele de hipersensibilitate apar, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat tratamentul și să contacteze medicul. Pacienții trebuie informați asupra semnelor incipiente ale reacțiilor de hipersensibilitate care includ: urticarie simplă sau generalizată, constricție toracică, dificultăți de respirație, hipotensiune arterială, anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie avute în vedere standardele medicale curente pentru tratamentul acestuia.

Haemate 250 UI FVIII/600 UI VWF conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe unitate de dozare, adică în esență "fără sodiu".

Haemate P 500 UI FVIII/1200 UI VWF conține 26 mg sodiu per flacon, echivalent cu 1,3% din doza zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Haemate P 1000 UI FVIII/2400 UI VWF conține 52,5 mg sodiu per flacon, echivalent cu 2,6% din doza zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Boala von Willebrand

Există riscul apariției evenimentelor trombotice inclusiv embolismul pulmonar, în special la pacienții cu factori de risc clinic cunoscut sau de laborator (de exemplu, perioadele de conduită perioperatorie fără tromboprofilaxie, fără mobilizare precoce, obezitate, supradozaj, cancer). Prin urmare, pacienții cu risc trebuie monitorizați cu privire la apariția semnelor incipiente de tromboză. Trebuie instituită profilaxia împotriva tromboembolismului venos, în acord cu recomandările curente.

Când se utilizează un produs FVW, medicul curant trebuie să aibă în vedere că tratamentul continuat poate determina o creștere excesivă a FVIII:C. La pacienții cărora li se administrează produse FVII conținând FVW, nivelele plasmatice de FVII:C trebuie monitorizate în vederea evitării nivelelor plasmatice excesive susținute de FVIII:C care pot crește riscul evenimentelor trombotice și trebuie luată în considerare aplicarea măsurilor antitrombotice.

Pacienții cu BVW, în special pacienții cu tipul 3, pot dezvolta anticorpi de neutralizare (inhibitori) ai FVW. Dacă nivelele activității plasmatice așteptate ale FVW:CoR nu sunt atinse sau dacă sângerarea nu este controlată cu o doză adecvată, trebuie realizată o dozare corespunzătoare pentru a determina dacă este prezent un inhibitor al FVW. La pacienții cu nivele ridicate de inhibitor, terapia poate să nu fie eficientă și trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice.

Hemofilia A

Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în managementul persoanelor cu hemofilia A. Acești inhibitori sunt în mod uzual imunoglobuline IgG direcționate împotriva activității procoagulante a factorului VIII, care sunt cuantificate în Unități Bethesda (UB) pentru un ml de plasmă utilizând dozarea modificată. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea bolii, precum și cu expunerea la factorul VIII, acest risc fiind ridicat în primele 50 zile de expunere, dar continuă pe tot parcursul vieții, deși riscul este mai puțin frecvent. Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorului, inhibitorii cu titrul scăzut prezentând un risc mai mic de răspuns clinic insuficient decât inhibitorii cu titru ridicat.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor de coagulare VIII trebuie monitorizați atent cu privire la dezvoltarea inhibitorilor prin observarea clinică adecvată și teste de laborator. Dacă nu se ating nivelele de activitate plasmatică de factor VIII așteptate sau dacă sângerarea nu este controlată cu o doză adecvată, trebuie avută în vedere testarea pentru prezența inhibitorului de factor VIII. La pacienții cu nivele crescute de inhibitor, terapia cu factor VIII poate să nu fie eficientă și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice. Managementul acestor pacienți trebuie efectuat de medici cu experiență în hemofilia și inhibitori de factor VIII.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții la care există factori de risc cardiovascular, terapia de substituție cu FVIII poate crește riscul cardiovascular.

Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv de acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul de complicații legate de utilizarea acestuia cum ar fi infecții locale, bacteriemie și tromboză la locul inserției cateterului.

Siguranța virală

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor care rezultă din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană cuprind selecția donatorilor, examinarea donațiilor individuale și a băncilor de plasmă pentru markeri specifici ai infecției și includerea măsurilor eficiente de fabricare pentru dezactivarea/îndepărtarea virusurilor. Cu toate acestea, când sunt administrate medicamente derivate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a agenților infecțioși nu poate fi total exclusă. Aceasta se aplică și virusurilor necunoscute, celor de abia apărute și altor agenți patogeni.

Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) și pentru virusul neîncapsulat al hepatitei A (VHA).

Măsurile luate pot avea o valoare limitată față de virusurile neîncapsulate cum sunt parvovirusul B19.

Infecția cu parvovirus B19 poate fi gravă la gravide (infecție fetală) și pentru persoanele cu imunodeficiență sau eritropoieză crescută (de exemplu anemie hemolitică).

Se recomandă luarea în considerare a vaccinării corespunzătoare (hepatita A și B) a pacienților cărora li se administrează în mod regulat/repetat medicamente FVIII/FVW derivate din plasmă umană.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost studiate interacțiuni ale FVW și FVIII cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La animale, nu s-au efectuat studii cu privire la efectele asupra funcției de reproducere cu Haemate P.

Boala von Willebrand

În cazul bolii von Willebrand situația este diferită datorită transmiterii autosomal recesive.

Femeile sunt chiar și mai afectate decât bărbații, datorită riscurilor suplimentare de sângerare cum sunt menstruația, sarcina, travaliul, nașterea și complicațiile ginecologice. Pe baza experienței de după punerea pe piață, se poate recomanda în tratamentul și prevenirea sângerărilor acute substituția FvW. Nu există studii clinice disponibile privind terapia de substituție cu FvW la gravide sau la femeile care alăptează.

Hemofilia A

Pe baza faptului că prevalența hemofiliei A este rară la femei, nu există experiență privind utilizarea factorului VIII pe perioada sarcinii și alăptării.

Prin urmare, FVW și FVIII trebuie utilizate în cursul sarcinii și alăptării numai dacă sunt indicate în mod clar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Haemate P nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse se bazează pe experiența de după punerea pe piață.

Sumarul profilului de siguranță

În timpul tratamentului cu Haemate P la adulți și adolescenți, pot să apară următoarele reacții adverse: Reacții alergice sau de hipersensibilitate, evenimente tromboembolice și pirexie. Mai mult, pacienții pot dezvolta inhibitori la FVIII și FVW.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în acord cu clasificarea MedDRA pe sisteme și organe.

Frecvența a fost evaluată în acord cu următoarele convenții: foarte frecvente ($> 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); necunoscute (frecvența nu poate fi evaluată pe baza datelor disponibile).

MedDRA CSO	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Hipervolemie Hemoliză Inhibarea FVW Inhibarea FVIII	Necunoscută Necunoscută Foarte rare Foarte rare Mai puțin frecvente (PTA)* Foarte frecvente (PNA)*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (reacții alergice)	Foarte rare
Tulburări vasculare	Tromboză Evenimente tromboembolice	Foarte rare Foarte rare

*Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilia A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

- *Tulburări hematologice și limfatice*

Când sunt necesare administrări de doze foarte mari și repetări frecvente, când sunt prezenți inhibitorii sau când este implicată îngrijirea pre și post-chirurgicală, toți pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește semnele de hipervolemie. În plus, pacienții cu grupurile sanguine A, B și AB ar trebui monitorizați privind semnele hemolizei intravasculare și/sau scăderii valorilor hematocritului.

- *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Rareori, s-a observat febră.

- *Tulburări ale sistemului imunitar*

Hipersensibilitatea sau reacțiile alergice (care pot include edem angioneurotic, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare, frisoane, eritem facial tranzitoriu, urticarie simplă sau generalizată, cefalee, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, parestezii, vărsături, wheezing) au fost observate foarte rar, și în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Boala Von Willebrand

- *Tulburări hematologice și limfatice*

La pacienții diagnosticați cu boală Von Willebrand, în special la pacienții diagnosticați cu boală Von Willebrand de tip 3, pot să apară anticorpi neutralizanți (inhibitori) a FVW. Dacă apar astfel de inhibitori, se va constata un răspuns clinic inadecvat. Astfel de anticorpi precipită și pot produce concomitent reacții anafilactice. Prin urmare, pacienții la care se constată o reacție anafilactică trebuie monitorizați pentru depistarea prezenței unui inhibitor.

În toate cazurile de acest tip se recomandă să se contacteze un centru specializat de hemofilie.

- *Tulburări vasculare*

Foarte rar, există un risc de producere a evenimentelor trombotice/ evenimentelor tromboembolice (inclusiv embolism pulmonar).

La pacienții tratați cu medicamente care conțin FVW, valorile de activitate plasmatică crescute și prelungite de FVIII:C pot spori riscul evenimentelor trombotice (vezi și pct.4.4).

Hemofilia A

- *Tulburări hematologice și limfatice*

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu Haemate P. Dacă apar astfel de inhibitori, se va constata un răspuns clinic insuficient. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat de hemofilie.

Pentru siguranță în ceea ce privește agenții transmisibili, vezi pct.4.4.

Copii

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt așteptate să fie la fel ca la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat simptome de supradozaj în cazul administrării de FVW și FVIII. Cu toate acestea, riscul de tromboză nu poate fi exclus în caz de doză mare, în special cu medicamente care conțin FVW și FVIII, cu FVIII în concentrație mare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factori de coagulare a sângelui, factorul von Willebrand și factorul de coagulare VIII în combinație, codul ATC: B02BD06

Factorul Von Willebrand

Haemate P se comportă în același fel ca și FVW endogen.

În plus față de rolul său ca factor VIII de protecție a proteinelor, factorul von Willebrand mediază adeziunea trombocitului la locurile leziunii vasculare și joacă un rol important în agregarea trombocitului.

Administrarea FVW permite corectarea tulburărilor hemostatice prezente la pacienții diagnosticați cu deficit de FVW (boala Von Willebrand) la două nivele :

- FVW restabilește adeziunea trombocitului la nivelul subendoteliului vascular în locul unde a avut loc leziunea vasculară (deoarece se leagă atât de subendoteliu cât și de membrana trombocitului), asigurând hemostaza primară, indicată prin scurtarea timpului de sângerare. Acest efect are loc imediat

și este cunoscut că depinde în mare măsură de conținutul ridicat de multimeri cu greutate moleculară mare de FVW.

- FVW produce o corecție întârziată a deficitului asociat de FVIII. Administrat intravenos, FVW se leagă de FVIII endogen (care este produs în mod normal de către pacient) și prin stabilizarea acestui factor, se evită degradarea rapidă a acestuia. Datorită acestui fapt, administrarea factorului FVW pur (medicament care conține FVW cu un nivel scăzut de FVIII) restabilește valoarea normală de FVIII:C ca efect secundar, după prima perfuzie, cu o mică întârziere.

Administrarea unui medicament care conține FVIII:C și FVW restabilește valoarea normală a FVIII:C imediat după prima perfuzie.

Factor VIII

Haemate P se comportă la fel ca FVIII endogen.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă în două molecule (factorul VIII și factorul von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. Când este perfuzat la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul von Willebrand prezent în sistemul circulator al pacientului.

Factorul VIII activat acționează ca un co-factor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factorul X activat. Factorul X activat convertește protrombina în trombină. Trombina convertește apoi fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este definită ca o tulburare a coagulării sângelui, cu transmitere ereditară, dependentă de sexul pacientului, datorată valorilor scăzute ale factorului VIII și se manifestă prin sângerări profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontan sau ca rezultat al traumelor accidentale sau intervențiilor chirurgicale. Prin terapia de înlocuire, valoarea activității plasmatice a factorului VIII este crescut, permițând, prin urmare, corectarea temporară a deficitului factorului și corectarea tendinței de sângerări.

De remarcat, rata de sângerare anuală (ABR) nu este comparabilă între diferitele concentrații de factori și între diferite studii clinice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Factorul Von Willebrand

Farmacocinetica Haemate P a fost evaluată la 28 pacienți cu boală Von Willebrand [tip 1 n=10; tip 2A n=10; tip 2M n=1, tip 3 n=7] în starea de ne-sângerare. Timpul mediu de înjumătățire FVW:CoR (model bicompartmental) a fost de 9,9 ore (interval: de la 2,8 la 51,1 ore). Timpul mediu de înjumătățire a fost de 1,47 ore (interval: de la 0,28 la 13,86 ore). Recuperarea mediană *in vivo* pentru activitatea FVW:CoR a fost de 1,9 (UI/dl)/(UI/kg) [interval: 0,6 la 4,5 (UI/dl)/(UI/kg)]. Valoarea mediană a ASC a fost de 1664 UI/dl*oră ([interval de la 142 la 3846 UI/dl*oră), valoarea mediană a timpului de remanență a fost de 13,7 ore (interval de la 3,0 la 44,6 ore) și clearance-ul mediu a fost de 4, 81 ml/kg/h (interval de la 2,08 la 53,0 ml/kg și oră).

Concentrațiile plasmatice maxime ale FVW sunt atinse de obicei aproximativ la 50 minute după injectare. Concentrația maximă a FVIII este atinsă între 1 și 1,5 ore după injectare.

Factor VIII

După injectarea intravenoasă, există o creștere rapidă a activității plasmatice a factorului VIII (FVIII:C), urmată de o descreștere rapidă a activității și ulterior un ritm mai lent de scădere a activității. Studiile clinice efectuate la pacienții diagnosticați cu hemofilia A au demonstrat o valoare mediană a timpului de înjumătățire de 12,6 ore (interval: de la 5,0 la 27,7 ore). S-a obținut o recuperare mediană *in vivo* pentru activitatea FVIII de 1,73 UI/dl per UI/kg (interval între 0,5-4,13). Într-unul dintre studii a fost raportat că valoarea mediană a timpului de remanență este de 19,0 ore (interval de la 14,8- la 40,0 ore), ASC a fost de

36,1 (% ore)/(UI/kg) (interval între 14,8- la 72,4 (% ore)/(UI/kg), iar clearance-ul mediu 2,8 ml/kg și ore (interval între 1,4- la 6,7 ml/kg și ore).

Copii

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la pacienții cu vârsta sub 12 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Haemate P conține factorul VIII și factorul von Willebrand ca substanțe active, derivate din plasma umană și care acționează ca niște constituenți endogeni ai plasmei. Administrarea unei singure doze de Haemate P diferitelor specii de animale nu a determinat efecte toxice. Studiile preclinice cu administrarea de doze repetate (toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea) nu pot fi efectuate în mod rezonabil în modelele animale convenționale datorită dezvoltării anticorpilor la proteinele umane heterologe.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Albumină umană

Acid aminoacetic

Clorură de sodiu

Citrat de sodiu

Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric (în doze mici pentru ajustarea pH-ului),

Solvent furnizat: apă pentru preparate injectabile 5/10/15 ml

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, diluanți sau solvenți cu excepția celor menționate la punctul 6.1.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După reconstituire, stabilitatea fizico-chimică a fost demonstrată timp de 8 de ore la temperatura camerei (maxim 25°C). Din punct de vedere microbiologic și deoarece Haemate P nu conține conservanți, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este administrat imediat, nu se va păstra mai mult de 8 ore la temperatura camerei.

Odată ce medicamentul a fost transferat în seringă el trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela. A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalajul primar

Flaconul cu substanță:

250 UI FVIII/600 UI FVW: Flacon din sticlă incoloră, sticlă tip I (Farmacopeea Europeană), sigilat cu dop de cauciuc (fără latex), disc de plastic și capac de aluminiu.

500 UI FVIII/1200 UI FVW sau 1000 UI FVIII/24000 UI FVW: Flacon din sticlă incoloră, sticlă tip II (Farmacopeea Europeană), sigilat cu dop de cauciuc (fără latex), disc de plastic și capac de aluminiu.

Flaconul cu solvent (apă pentru preparate injectabile):

Flacon din sticlă cu suprafața internă tratată, sticlă tip I (Farmacopeea Europeană), fără culoare, sigilat cu dop de cauciuc (fără latex), disc de plastic și capac de aluminiu.

Forme de prezentare

Pachetul de 250 UI FVIII/6000 UI FVW conține:

- 1 flacon cu pulbere
- 1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile
- 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20
- 2 tampoane cu alcool

Pachetul de 500 UI FVIII/1200 UI FVW conține:

- 1 flacon cu pulbere
- 1 flacon cu 10 ml apă pentru preparate injectabile
- 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20
- 2 tampoane cu alcool

Pachetul de 1000 UI FVIII/2400 UI FVW conține:

- 1 flacon cu pulbere
- 1 flacon cu 15 ml apă pentru preparate injectabile
- 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20
- 2 tampoane cu alcool

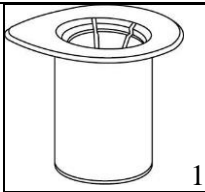
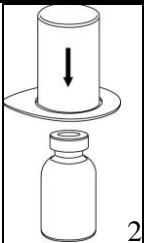
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

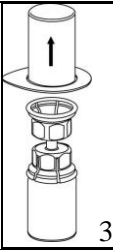
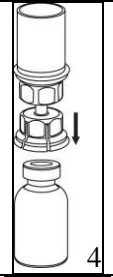
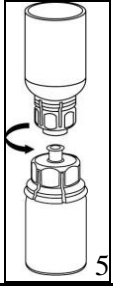

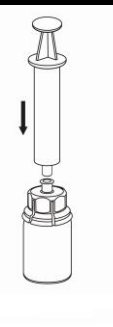
Instrucțiuni generale

- Soluția preparată trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. După filtrare sau extragere (vezi mai jos), înainte de administrare, soluția trebuie verificată vizual pentru observarea particulelor mici sau a modificărilor de culoare. Chiar dacă instrucțiunile de utilizare sunt urmate cu strictețe, nu e ceva neobișnuit să rămână cateva flocoane sau particule. Filtrarea cu dispozitivul Mix2Vial înlătură complet toate aceste particule. Filtrarea nu influențează dozajul calculat. Nu utilizați soluția dacă este vizibil tulbure sau dacă conține flocoane sau particule.
- Pulberea trebuie dizolvată și extrasă din flacon în condiții de asepsie.

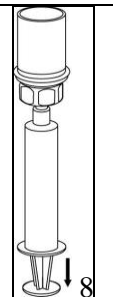
Reconstituire:

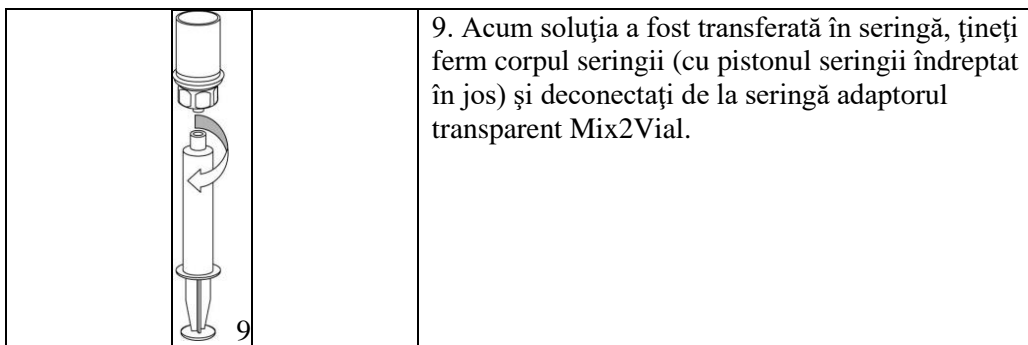
Aduceți solventul la temperatura camerei. Înlăturați cu atenție capacele protectoare ale flaconului cu produs și al flaconului cu solvent. Dopurile de cauciuc se curăță cu o soluție antiseptică și se usucă înainte de a deschide pachetul Mix2Vial.

	1. Deschideți ambalajul Mix2Vial prin îndepărtarea capacului. Nu scoateți Mix2Vial din blister!
	2. Așezați flaconul cu solvent pe o suprafață netedă, curată și țineți flaconul strâns. Luați Mix2Vial împreună cu blisterul și împingeți acul adaptorului albastru drept în jos , prin dopul flaconului cu solvent.

		<p>3. Înlăturați cu atenție blisterul setului Mix2Vial, ținând de margine și trăgând vertical, în sus. Asigurați-vă că trageți numai blisterul, nu și setul Mix2Vial.</p>
		<p>4. Așezați flaconul cu pulbere pe o suprafață netedă, curată. Întoarceți flaconul cu solvent împreună cu setul Mix2Vial atașat și împingeți acul adaptorului transparent drept în jos, prin dopul flaconului cu substanță activă. Solventul va curge automat în flaconul cu substanță activă.</p>
		<p>5. Apucați cu o mână partea care conține medicamentul a setului Mix2Vial și cu cealaltă partea cu solvent și deșurubați setul cu atenție, în două părți pentru a evita formarea de spumă în exces când produsul se dizolvă. Înlăturați flaconul cu solvent, împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial atașat.</p>
		<p>6. Agitați cu blândețe flaconul care conține medicamentul cu adaptorul transparent atașat, până când substanța activă se dizolvă complet. Nu scuturați.</p>
		<p>7. Trageți aer într-o seringă goală, sterilă. În timp ce flaconul cu medicament este în poziție verticală, conectați seringă la fittingul Luer Lock al Mix2Vial. Injectați aer în flaconul cu medicament.</p>

Extragere și administrare

		<p>8. În timp ce țineți apăsat pistonul seringii, întoarceți sistemul și extrageți soluția în seringă, trăgând lent pistonul, înapoi.</p>
--	---	---



Pentru administrarea Haemate P este recomandabil folosirea unei seringi de unică folosință de plastic în locul uneia de sticlă, deoarece astfel de soluții au tendință să adere la suprafețele de sticlă.

Administrați lent soluția intravenos (vezi pct.4.2), având grijă să vă asigurați că nu pătrunde sânge în seringă cu care administrați medicamentul.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CSL BEHRING GmbH,
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7638/2015/01
7639/2015/01
7640/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.