

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Immunate 500 IU FVIII/ 375 IU VWF proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancje czynne: Ludzki czynnik krzepnięcia VIII / Ludzki czynnik von Willebranda

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII¹ oraz 375 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda² (VWF:RCO).

Immunate 500 IU FVIII/ 375 IU VWF po rekonstytucji zawiera około 100 j.m./ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII i 75 j.m./ml ludzkiego czynnika von Willebranda.

Aktywność czynnika VIII (w j.m.) określana jest przy użyciu metody chromogennej zgodnej z Farmakopeą Europejską (Ph. Eur.). Aktywność swoista Immunate wynosi 70 ± 30 j.m. czynnika VIII/mg białka³. Aktywność czynnika von Willebranda (j.m.) określana jest wg Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) z użyciem kofaktora ristocetyny (VWF:RCO).

Wytworzony z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Sód (9,8 mg na fiolkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub jasnożółty proszek lub krucha, zestalona masa.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z wrodzonym (hemofilia A) lub nabytym niedoborem czynnika VIII.

Leczenie krwawień u pacjentów z choroby von Willebranda z niedoborem czynnika VIII, jeśli nie jest dostępny żaden specyficzny produkt skuteczny wobec choroby von Willebranda i kiedy leczenie samą desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane.

¹ Moc czynnika VIII została określona względem Międzynarodowego Wzorca WHO dla koncentratów czynnika VIII.

² Aktywność czynnika von Willebranda, oznaczaną z użyciem kofaktora ristocetyny, określono względem Międzynarodowego Wzorca WHO dla i czynnika von Willebranda, koncentrat.

³ Bez stabilizatora (albuminy), największa aktywność swoista czynnika VIII i antygenu czynnika von Willebranda w stosunku 1:1 wynosi 100 j.m. czynnika VIII/mg białka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń krzepnięcia.

Monitorowanie leczenia

Aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana, i częstotliwość powtarzanych infuzji, podczas leczenia zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego przez badania krzepnięcia (aktywności czynnika VIII w osoczu). Poszczególni pacjenci mogą różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII, wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania i poziomy odzysku. Dawka określona na podstawie masy ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

Dawkowanie

Dawkowanie w hemofilii A

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną dawkę czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się w postaci procentowej (w odniesieniu do prawidłowego osocza ludzkiego) lub w j.m. (w odniesieniu do Międzynarodowego Wzorca dla osoczowego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII, oparto na obserwacji empirycznej, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika VIII na kg mc. powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o około 2% prawidłowej aktywności.

Wymaganą dawkę oblicza się na podstawie następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika VIII (%) x 0,5

Podawana ilość, jak również częstość podawania powinny być zawsze uzależnione od skuteczności klinicznej w danym przypadku.

Krwawienia i zabiegi chirurgiczne

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim czasie nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl).

Przy ustalaniu dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą:

Nasilenie krwawienia / rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (w % normy) (j.m./dl)	Częstotliwość dawkowania (godziny) / okres leczenia (dni)
Krwawienie Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej	20–40	Powtarzać co 12–24 godziny. Co najmniej 1 dzień, aż do ustąpienia krwawienia ocenianego według ustąpienia bólu bądź do zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30–60	Powtarzać infuzje co 12–24 godziny przez 3–4 dni lub więcej, aż do ustąpienia bólu i ustąpienia ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu	60–100	Powtarzać infuzje co 8–24 godziny, aż do ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne <i>Drobne</i> łącznie z ekstrakcją zęba	30–60	Co 24 godziny, przynajmniej przez 1 dzień, dopóki nie dojdzie do zagojenia rany.
<i>Duże</i>	80–100 (przed- i pooperacyjne)	Powtarzać infuzje co 8–24 godziny do uzyskania odpowiedniego zagojenia rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30–60% (j.m./dl).

W pewnych okolicznościach (np. w obecności niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki większe niż obliczone z wzoru.

Profilaktyka długookresowa

W profilaktyce długookresowej krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20–40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2–3 dni. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, konieczne mogą być krótsze odstępy między kolejnymi dawkami lub większe dawki.

Dawkowanie w chorobie von Willebranda

Leczenie substytucyjne z użyciem Immunate, które służy opanowaniu krwawień, opiera się na wytycznych dla hemofilii A.

Immunate zawiera relatywnie dużą ilość czynnika VIII w stosunku do zawartości czynnika von Willebranda, dlatego lekarz prowadzący powinien być świadomy, że kontynuacja leczenia może spowodować nadmierny wzrost FVIII:C, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka incydentów zakrzepowych.

Dzieci i młodzież

Produkt należy stosować ostrożnie u dzieci poniżej 6 lat, narażonych w ograniczonym stopniu na działanie produktów zawierających czynnik VIII, gdyż dane dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone.

Dawkowanie w hemofilii A u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat określa się na podstawie masy ciała i dlatego na ogół opiera się na tych samych wytycznych, co w przypadku pacjentów dorosłych. Dawka i częstość podawania powinny być zawsze uzależnione od skuteczności klinicznej w danym przypadku (patrz punkt 4.4). W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, konieczne mogą być krótsze odstępy między kolejnymi dawkami lub większe dawki.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Immunate należy podawać powoli, drogą dożylną. Największa szybkość podawania nie powinna przekraczać 2 ml na minutę.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego związanych z podaniem Immunate. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem. Pacjenci powinni zostać poinformowani o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, do których należą pokrzywka, rozległa pokrzywka, wysypka, nagłe zaczerwienienie twarzy, świąd, obrzęk (włączając obrzęk twarzy i powiek), uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, duszność, ból w klatce piersiowej, tachykardia, spadek ciśnienia i anafilaksja, aż do wstrząsu anafilaktycznego. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować standardowe zasady leczenia wstrząsu.

Inhibitory (pacjenci z hemofilią A)

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII. Ryzyko to jest największe podczas pierwszych 50 dni ekspozycji i występuje przez całe życie, przy czym zdarza się to niezbyt często.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowe.

Inhibitory (pacjenci z chorobą von Willebranda)

Pacjenci z chorobą von Willebranda, szczególnie pacjenci typu 3, mogą wytwarzać przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciw czynnikowi von Willebranda. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VWF:RCo w osoczu lub, gdy przy zastosowaniu właściwej dawki nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić odpowiednie badanie na obecność inhibitora przeciw czynnikowi von Willebranda. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie z użyciem czynnika von Willebranda może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii.

Incydenty zakrzepowe

Istnieje ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych szczególnie u pacjentów ze znanymi klinicznymi lub laboratoryjnymi czynnikami ryzyka. Dlatego też pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy. Postępowanie profilaktyczne przeciwko żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej powinno być wprowadzone zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. Immunate zawiera relatywnie dużą ilość czynnika VIII w stosunku do zawartości czynnika von Willebranda, dlatego lekarz prowadzący powinien być świadomy, że kontynuacja leczenia może spowodować nadmierny wzrost FVIII:C. U pacjentów otrzymujących Immunate należy monitorować stężenie FVIII:C w osoczu, aby uniknąć utrzymywania się wysokich stężeń FVIII:C w osoczu, które mogą zwiększyć ryzyko incydentów zakrzepowych.

Standardowe środki zapobiegania zakażeniom związanym ze stosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek bądź całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie do procesu produkcji etapów skutecznej inaktywacji/usunięcia wirusów. Pomimo to w przypadku podawania leków otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych czynników chorobotwórczych.

Stosowane środki są uznawane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus nabytego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) czy wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), oraz bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV). Stosowane środki mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może mieć poważne skutki dla kobiet w ciąży (zakażenie płodu) oraz osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. w anemii hemolitycznej).

U pacjentów, otrzymujących regularnie lub w sposób powtarzany produkty zawierające czynnik VIII pochodzący z osocza ludzkiego, należy rozważyć zastosowanie odpowiednich szczepień (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B).

Immunate zawiera izoaglutyniny grup krwi (anty-A i anty-B). U pacjentów z grupą krwi A, B lub AB może wystąpić hemoliza spowodowana powtórzeniem podania w krótkim czasie lub podaniem bardzo dużych dawek.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 9,8 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Produkt należy stosować ostrożnie u dzieci poniżej 6 lat, w sposób ograniczony eksponowanych na działanie produktów zawierających czynnik VIII, gdyż dane kliniczne dotyczące tej grupy pacjentów są ograniczone.

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do pacjentów dorosłych, jak i dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Immunate.

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzano badań wpływu czynnika VIII na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet brak jest doświadczeń dotyczących stosowania czynnika VIII w okresie ciąży i karmienia piersią. Dlatego też produkt Immunate powinien być w okresie ciąży i laktacji stosowany tylko w przypadku wyraźnej potrzeby.

Informacje dotyczące zakażenia parwowirusem B19, patrz punkt 4.4.

Wpływ Immunate na płodność nie został ustalony.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma informacji dotyczących wpływu Immunate na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które mogą wystąpić po zastosowaniu produktów czynnika VIII pochodzących z ludzkiego osocza:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne, które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, wysypkę, ból głowy, pokrzywkę, świąd, spadek ciśnienia krwi, senność, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej, duszność, mrowienie, wymioty, świszczący oddech. Te objawy w niektórych przypadkach mogą prowadzić do ciężkiej anafilaksji

(w tym wstrząsu). Należy poinstruować pacjentów, aby w przypadku wystąpienia tych objawów skontaktowali się z lekarzem prowadzącym (patrz punkt 4.4).

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Immunate. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Pacjenci z chorobą von Willebranda, szczególnie pacjenci typu 3, mogą bardzo rzadko wytwarzać przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciw czynnikowi von Willebranda. Pojawienie się inhibitorów będzie objawiać się, jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. Obecność tych przeciwciał może być ściśle związana z reakcjami anafilaktycznymi. Dlatego też pacjenci, u których występuje reakcja anafilaktyczna powinni być badani na obecność inhibitora. We wszystkich takich przypadkach zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

U pacjentów z grupami krwi A, B lub AB w wyniku podania dużej dawki może wystąpić hemoliza.

Informacje na temat bezpieczeństwa w zakresie przenoszenia czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Działania niepożądane zebrane na podstawie raportów z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu na rynek produktu Immunate:

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Tabela poniżej, przedstawiona zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (zgodnie z zalecaną terminologią).

Częstość występowania oceniano zgodnie z następującą konwencją:
bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często ¹
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) ² Bardzo często (PUN) ²
	Zaburzenia krzepnięcia	Nieznana
Zaburzenia psychiatryczne	Niepokój	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezja	Nieznana
	Zawroty głowy	Nieznana
	Ból głowy	Nieznana
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Nieznana
Zaburzenia serca	Tachykardia	Nieznana
	Kołatanie serca	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Nieznana
	Nagłe zaczerwienienie twarzy	Nieznana
	Bladość	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Nieznana
	Kaszel	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Nieznana
	Nudności	Nieznana
Zaburzenia skórne i tkanki	Pokrzywka	Nieznana

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
podskórnej	Wysypka (włączając wysypkę rumieniową i grudkową)	Nieznana
	Świąd	Nieznana
	Rumień	Nieznana
	Nadmierna potliwość	Nieznana
	Neurodermit	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	Nieznana
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Nieznana
	Obrzęk (włączając obrzęk kończyn, powiek i twarzy)	Nieznana
	Gorączka	Nieznana
	Dreszcze	Nieznana
	Reakcje w miejscu podania (włączając pieczenie)	Nieznana
	Ból	Nieznana

¹ Jedna reakcja nadwrażliwości na 329 infuzji w jednym badaniu klinicznym, u 5 pacjentów.

² Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania.

Mogą wystąpić incydenty zakrzepowo-zatorowe. Patrz punkt 4.4.

U pacjentów z grupą krwi A, B lub AB może wystąpić hemoliza. Patrz punkt 4.4.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: połączenie czynnika von Willebranda i czynnika krzepnięcia krwi VIII. Kod ATC: B02BD06.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po podaniu, w krążeniu pacjenta

chorego na hemofilię, czynnik VIII wiąże czynnik von Willebranda. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, które jest spowodowane obniżeniem poziomu czynnika VIII:C i objawia się obfitym krwawieniem do stawów, mięśni i organów wewnętrznych, występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych bądź po zabiegach chirurgicznych. Dzięki zastosowaniu leczenia zastępczego poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się, co umożliwia czasową korektę niedoboru czynnika oraz zmniejszenie skłonności do krwawień.

Oprócz swojej roli białka ochronnego czynnika VIII, czynnik von Willebranda (VWF) pośredniczy w procesie adhezji płytek w miejscu urazu naczyń i odgrywa rolę w agregacji płytek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie wskaźniki farmakokinetyczne dla produktu Immunate wyznaczone były u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom czynnika VIII $\leq 1\%$). Analizy próbek krwi przeprowadzono w laboratorium centralnym wykorzystując do oznaczania czynnika VIII test z substratem chromogennym. W poniższej tabeli zestawiono parametry farmakokinetyczne pochodzące z badań krzyżowych u 18 leczonych wcześniej pacjentów w wieku powyżej 12 lat.

Podsumowanie danych farmakokinetycznych dla produktu Immunate u 18 pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (dawka =50 j.m./kg):

Parametr				
	Średnia	SD	Mediana	90% CI
AUC _{0-∞} ([j.m.xh]/ml)	12,2	3,1	12,4	11,1–13,2
C _{max} (j.m./ml)	1,0	0,3	0,9	0,8–1,0
T _{max} (h)	0,3	0,1	0,3	0,3–0,3
Końcowy czas półtrwania (h)	12,7	3,2	12,2	10,8–15,3
Klirens (ml/h)	283	146	232	199–254
Średni czas obecności (h)	15,3	3,6	15,3	12,1–17,2
V _{ss} (ml)	4166	2021	3613	2815–4034
Wskaźnik odzysku (Incremental Recovery) ([j.m./ml]/[j.m./kg])	0,020	0,006	0,019	0,016–0,020

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII, zawarty w Immunate, jest prawidłowym składnikiem ludzkiego osocza i działa jak endogenne czynnik VIII.

Dane przedkliniczne, oparte na konwencjonalnych badaniach bezpieczeństwa stosowania, toksyczności powtarzanej dawki, tolerancji miejscowej oraz immunogenności, nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

albumina ludzka
glicyna
sodu chlorek

sodu cytrynian
lizyny chlorowodorek
wapnia chlorek

Rozpuszczalnik

woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, za wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

Należy używać wyłącznie załączonych zestawów infuzyjnych, ponieważ adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów infuzyjnych może prowadzić do niepowodzenia terapii.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu po sporządzeniu przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie, o ile metoda przygotowania nie wyklucza ryzyka skażenia bakteryjnego (kontrolowane i weryfikowane warunki aseptyczne). Jeżeli produktu nie użyje się natychmiast, za czas i warunki przechowywania roztworu odpowiedzialny jest użytkownik. Przygotowanego produktu nie wolno powtórnie umieszczać w lodówce.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez jeden okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Czas przechowywania produktu w temperaturze pokojowej należy zanotować na opakowaniu produktu. Pod koniec tego okresu nie wolno powtórnie umieszczać produktu w lodówce, lecz należy go niezwłocznie zużyć lub wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w warunkach chłodniczych (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek i rozpuszczalnik dostępne są w jednodawkowych szklanych fiolkach, Ph. Eur. (proszek: szkło typu II; rozpuszczalnik: szkło typu I), zamkniętych korkami z gumy butylowej, Ph. Eur.

1 fiołka Immunate 500 IU FVIII/ 375 IU VWF

1 fiołka z wodą do wstrzykiwań (5 ml)

1 zestaw do przenoszenia lub filtrowania

1 strzykawka jednorazowego użytku (5 ml)

1 igła jednorazowego użytku

1 zestaw infuzyjny (igła motylkowa)

Wielkość opakowania: 1 x 500 j.m. FVIII/ 375 j.m. VWF

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do rekonstytucji produktu stosować wyłącznie zestaw do podawania, dostarczony w opakowaniu. Immunate należy rozpuścić bezpośrednio przed podaniem, ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących.

Zaleca się przepłukanie założonych urządzeń dostępu żylnego izotonicznym roztworem soli przed i po infuzji Immunate.

Rekonstytucja proszku

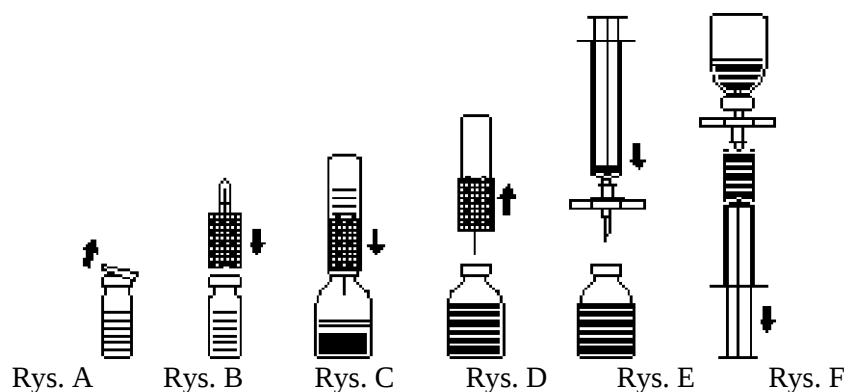
Stosować technikę aseptyczną!

1. Ogrzać nieotwartą fiolkę zawierającą rozpuszczalnik (Wodę do wstrzykiwań) do temperatury pokojowej (maksymalnie 37°C).
2. Zdjąć wieczka ochronne z fiolek z proszkiem i z rozpuszczalnikiem (rys. A) i oczyścić gumowe korki obu fiolek.
3. Umieścić na fiolce rozpuszczalnika pofalowany koniec zestawu do przenoszenia i docisnąć (rys. B).
4. Usunąć osłonę ochronną z drugiej strony zestawu do przenoszenia, zwracając uwagę na to, aby nie dotknąć odsłoniętego końca.
5. Odwrócić zestaw do przenoszenia z przyłączoną fiolką z rozpuszczalnikiem nad fiolką z proszkiem i wbić wolną igłę przez gumowy korek fiolki z proszkiem (rys. C). Rozpuszczalnik ulegnie wessaniu przez podciśnienie do fiolki z proszkiem.
6. Po upływie około jednej minuty rozłączyć fiolki przez usunięcie zestawu do przenoszenia z dołączoną fiolką z rozpuszczalnikiem od fiolki z proszkiem (rys. D). Ponieważ rozpuszczanie zachodzi łatwo, należy poruszać fiolką z koncentratem bardzo delikatnie lub wcale. **NIE WSTRZĄSAĆ ZAWARTOŚCIĄ FIOŁKI. NIE ODWRACAĆ FIOŁKI Z PROSZKIEM, ZANIM BĘDZIE GOTOWA DO PRZENIESIENIA ZAWARTOŚCI.**
7. Po rekonstytucji, przed podaniem skontrolować przygotowany roztwór pod kątem obecności nierozpuszczalnych cząstek i zmiany zabarwienia. Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący. Jednak nawet, jeżeli dokładnie przestrzegano procedury rekonstytucji, można czasem zauważyć niewielką ilość drobnych cząstek. Dołączony zestaw filtrujący usunie cząstki, a oznaczona na opakowaniu moc produktu nie ulegnie zmniejszeniu. Nie wolno stosować roztworów produktu po rekonstytucji, które są mętne lub zawierają osad.

Podawanie

Stosować technikę aseptyczną!

1. Zastosować dołączony zestaw filtrujący, aby zapobiec podaniu z produktem cząstek gumy, pochodzących z korka (ryzyko mikrozatorowości). Aby pobrać produkt po rekonstytucji, założyć zestaw filtrujący na dołączoną strzykawkę jednorazowego użytku i wprowadzić go przez gumowy korek (rys. E).
2. Na moment odłączyć strzykawkę od zestawu filtrującego. Powietrze przedostanie się do fiolki z proszkiem, a wszelka znajdująca się w środku piana opadnie. Przez zestaw filtrujący (rys. F) pobrać roztwór do strzykawki.
3. Odłączyć strzykawkę od zestawu filtrującego i powoli wstrzyknąć dożylnie roztwór (maksymalna prędkość wstrzykiwania: 2 ml na minutę) przy użyciu dołączonego zestawu infuzyjnego - igły motylkowej (lub dołączonej igły jednorazowego użytku).



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 28
00-838 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12154

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 listopada 2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.06.2026