

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Immunate 250 i.e. FVIII/190 i.e. VWF prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilni učinkovini: humani koagulacijski faktor VIII in humani von Willebrandov faktor

Ena viala vsebuje nominalno 250 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII¹ in 190 i.e. humanega von Willebrandovega faktorja² (VWF:RCo).

Po rekonstituciji vsebuje zdravilo Immunate 250 i.e. FVIII/190 i.e. VWF približno 50 i.e./ml humanega koagulacijskega faktorja VIII in 38 i.e./ml humanega von Willebrandovega faktorja.

Jakost faktorja VIII (v i.e.) je določena s pomočjo kromogenega testa po Evropski farmakopeji. Specifična aktivnost zdravila Immunate je 70 ± 30 i.e. faktorja VIII/mg beljakovin³. Jakost VWF (v i.e.) je določena s pomočjo ristocetinskega kofaktorskega testa (VWF:RCo) po Evropski farmakopeji.

Izdelano iz plazme človeških donorjev.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 viala vsebuje približno 9,8 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

bel ali blede rumen prašek ali krhka trdna snov

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s prirojenim (hemofilija A) ali pridobljenim pomanjkanjem faktorja VIII.

¹ Jakost faktorja VIII je bila določena glede na Mednarodni standard SZO za koncentrate faktorja VIII.

² Aktivnost ristocetinskega kofaktorja humanega von Willebrandovega faktorja je bila določena glede na Mednarodni standard SZO za koncentrate von Willebrandovega faktorja.

³ Brez stabilizatorja (albumina); največja specifična aktivnost pri razmerju aktivnosti faktorja VIII proti aktivnosti von Willebrandovega faktorja-antigena 1:1 je 100 i.e. faktorja VIII na mg beljakovin.

Zdravljenje krvavitev pri bolnikih z von Willebrandovo boleznijo, ki imajo pomanjkanje faktorja VIII, če ni na voljo nobeno specifično zdravilo, ki bi bilo učinkovito proti von Willebrandovi bolezni, in kadar je zdravljenje samo z dezmopresinom (DDAVP) neučinkovito ali kontraindicirano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju motenj hemostaze.

Odmerjanje

Odmerjanje zdravila pri hemofiliji A

Odmerjanje zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Število danih enot faktorja VIII izražamo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na veljavni standard SZO za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi izražamo bodisi v odstotkih (glede na normalno človeško plazmo) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem mililitru normalne človeške plazme.

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da 1 mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kilogram telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za približno 2 % normalne aktivnosti.

Potrebni odmerek določimo s pomočjo naslednje enačbe:

Potrebno število enot = telesna masa (kg) x želeno zvišanje faktorja VIII (%) x 0,5

Potrebno količino in pogostnost dajanja faktorja VIII vedno izberite na podlagi klinične učinkovitosti zdravila v posameznem primeru.

Krvavitve in kirurški posegi

V primeru spodaj navedenih hemoragičnih dogodkov aktivnost faktorja VIII v ustreznem obdobju ne sme pasti pod navedeno stopnjo plazemske aktivnosti (v % od normale ali i.e./dl).

Spodnjo preglednico lahko uporabljate kot vodilo za odmerjanje pri krvavitvah in kirurških posegih:

Stopnja krvavitve / Vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (v % normale) (i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ur) / Trajanje zdravljenja (dni)
Krvavitve		
Zgodnja hemartroza, krvavitev v mišico ali krvavitev v ustni votlini	20 - 40	Injiciranje ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur najmanj 1 dan, dokler se krvavitev, ki se kaže z bolečino, ne ustavi oziroma do zacelitve.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 - 60	Injiciranje ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur 3 do 4 dni ali več, dokler ne mineta bolečina in akutna onesposobljenost.
Smrtno nevarne krvavitve	60 - 100	Injiciranje ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler ne mine ogroženost bolnika.
Kirurški posegi		
<i>Manjši</i> vključno z izdrtjem zoba	30 - 60	Na vsakih 24 ur najmanj en dan, do zacelitve.
<i>Večji</i>	80 – 100 (pred operacijo in po njej)	Injiciranje ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler se rana zadostno ne zapre, nato nadaljujte s terapijo še najmanj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII med 30 % in 60 % (i.e./dl).

Količina zdravila in pogostnost odmerjanja morata biti prilagojeni kliničnemu odzivu v posameznem primeru. V določenih okoliščinah (npr. v navzočnosti nizkega titra zaviralcev) so lahko potrebni tudi večji odmerki od izračunanih s to formulo.

Med zdravljenjem je priporočljivo ustrezno določanje koncentracije faktorja VIII kot vodilo za uporabljeni odmerek in pogostnost ponavljanja infuzij. Posebej pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja s koagulacijskimi testi (določanjem aktivnosti faktorja VIII v plazmi). Pri posameznih bolnikih je lahko odziv na faktor VIII različen, zato imajo različne razpolovne dobe in koncentracije faktorja.

Pediatrična populacija

Zdravilo je treba uporabljati previdno pri otrocih, ki so mlajši od 6 let in so bili le malo izpostavljeni pripravkom faktorja VIII, ker so za to skupino bolnikov na voljo le omejeni klinični podatki.

Dolgoročna profilaksa

Za dolgoročno profilakso krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A je običajen odmerek od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase z razmiki od 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, so lahko potrebni krajši razmiki med odmerki ali večji odmerki.

Odmerjanje pri von Willebrandovi bolezni

Pri nadomestnem zdravljenju z zdravilom Immunate za obvladovanje krvavitev je treba upoštevati smernice za zdravljenje hemofilije A.

Ker zdravilo Immunate vsebuje sorazmerno veliko količino faktorja VIII v primerjavi z vWF faktorjem, se mora lečeči zdravnik zavedati, da lahko pri nadaljnjem zdravljenju pride do čezmernega zvišanja faktorja VIII:C, kar lahko vodi do povečanega tveganja za trombozo.

Način uporabe

Intravenska uporaba

Zdravilo Immunate je treba dajati s počasno intravensko injekcijo. Največja hitrost injiciranja ne sme preseči 2 ml na minuto.

Za navodila o rekonstituciji zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**Preobčutljivost**

Pri uporabi zdravila Immunate so mogoče preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, bolnikom svetujte, naj nemudoma prenehajo z uporabo zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, izpuščaj, pordelost, srbenje, edem (vključno z edemom obraza in vek), tiščanje v prsnem košu, piskanje v pljučih, dispneja, bolečine v prsih, tahikardija, hipotenzija in anafilaksija, do alergijskega šoka. V primeru šoka je treba upoštevati standardno medicinsko zdravljenje šoka.

Bolniki s hemofilijo A**Zaviralci**

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti. Le redko pa zaviralci nastanejo po prvih 100 dnevih izpostavljenosti.

Opazili so primere ponovnega pojava zaviralcev (nizek titer) po prehodu z enega zdravila s faktorjem VIII na drugega pri predhodno zdravljenih bolnikih z izpostavljenostjo, daljšo od 100 dni, ki imajo v anamnezi nastanek zaviralcev. Zato

priporočamo, da pri vseh bolnikih po menjavi zdravila skrbno spremljate nastanek zaviralcev.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom, ki so prisotni le prehodno ali imajo stalno nizek titer, pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenе z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

Bolniki z von Willebrandovo boleznijo

Zaviralci

Pri bolnikih z von Willebrandovo boleznijo, še posebej tipa 3, se lahko pojavijo nevtralizacijska protitelesa (zaviralci) proti von Willebrandovemu faktorju. Če ni bila dosežena pričakovana aktivnost VWF:RCo v plazmi ali če z ustreznim odmerkom ni bilo mogoče obvladati krvavitve, je treba opraviti ustrezno preiskavo, da ugotovite, ali je pri bolniku prišlo do nastanka zaviralcev von Willebrandovega faktorja. Pri bolnikih z veliko koncentracijo teh zaviralcev zdravljenje z von Willebrandovim faktorjem morda ne bo učinkovito in je treba preučiti druge možnosti zdravljenja.

Trombotični dogodki

Obstaja tveganje za trombotične dogodke, še posebej pri bolnikih z znanimi kliničnimi ali laboratorijskimi dejavniki tveganja, zato je treba bolnike spremljati, da ugotovite morebitne zgodnje znake tromboze. Uvesti jim je treba profilakso proti venskim tromboembolizmom, v skladu s tekočimi priporočili. Ker zdravilo Immunate vsebuje sorazmerno veliko količino faktorja VIII v primerjavi z vWF faktorjem, se mora lečeči zdravnik zavedati, da lahko pri nadaljnjem zdravljenju pride do čezmernega zvišanja faktorja VIII:C. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Immunate, je treba spremljati plazemske koncentracije FVIII:C, da preprečite trajne čezmerne koncentracije FVIII:C v plazmi, kar bi lahko povečalo tveganje za nastanek trombotičnih dogodkov.

Ker lahko količina natrija v največjem dnevnem odmerku preseže 200 mg, je treba to upoštevati pri osebah na dieti z majhno količino natrija.

Zdravilo je treba uporabljati previdno pri otrocih, ki so mlajši od 6 let in so bili le malo izpostavljeni pripravkom faktorja VIII, ker so za to skupino bolnikov na voljo le omejeni klinični podatki.

Med standardne ukrepe za preprečevanje prenosa okužb pri uporabi zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, sodijo selekcija darovalcev, presejalno testiranje posameznih darovanih enot in skupne količine zbrane plazme na specifične markerje okužbe ter vključitev učinkovitih korakov za inaktivacijo ali odstranjevanje virusov v proizvodni postopek. Kljub temu pri dajanju zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za doslej še neznane ali porajajoče se viruse in za druge povzročitelje okužb.

Uvedeni ukrepi štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kot so virus imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV) ter proti virusu hepatitisa A brez ovojnice (HAV), njihova učinkovitost proti drugim virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19, pa je lahko omejena. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečih ženskah (okužba ploda) in pri posameznikih z imunsko pomanjkljivostjo ali povečano eritropoezo (npr. hemolitično anemijo).

Bolnike, ki redno ali večkrat prejemajo pripravke faktorja VIII iz človeške plazme, po potrebi ustrezno cepite (proti hepatitisu A in B).

Ob vsakem dajanju zdravila Immunate bolniku zabeležite ime in številko serije zdravila, da se ohrani povezava med bolnikom in serijo zdravila.

Zdravilo Immunate vsebuje izoaglutinine krvnih skupin (anti-A in anti-B). Če imate krvno skupino A, B ali AB, lahko pride do hemolize po večkratnem prejemu zdravila v kratkih časovnih razmikih ali po prejemu zelo velikih odmerkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Immunate niso izvedli.

Niso poročali o nobenih interakcijah med pripravki humanega koagulacijskega faktorja VIII in drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije vpliva faktorja VIII na razmnoževanje pri živalih niso bile opravljene. Ker je hemofilija A pri ženskah redka, tudi ni izkušenj z uporabo faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem, zato se sme zdravilo Immunate v času nosečnosti in dojenja uporabljati samo, če je res nujno.

Za informacije o okužbi s parvovirusom B19 glejte poglavje 4.4.

Vpliv zdravila Immunate na plodnost ni bil ugotovljen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni podatkov o vplivu zdravila Immunate na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Možni neželeni učinki pri uporabi pripravkov faktorja VIII, izdelanih iz človeške plazme:

Povzetek profila varnosti

V redkih primerih so opazili preobčutljivostne ali alergijske reakcije (med katere lahko sodijo angioedem, pekoč in zbadajoč občutek na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, izpuščaj, glavobol, koprivnica, pruritus, hipotenzija, letargija, navzeja, nemir, tahikardija, tiščanje v prsnem košu, dispneja, mravljinca, bruhanje in piskanje v pljučih). V nekaterih primerih lahko takšne reakcije napredujejo do hude anafilaksije, vključno s šokom. Bolnikom svetujte, naj pokličejo svojega zdravnika, če se pojavijo takšni simptomi (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom Immunate, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Pri bolnikih z von Willebrandovo boleznijo, še posebej tipa 3, se lahko v zelo redkih primerih razvijejo nevtralizacijska protitelesa (zaviralci) proti von Willebrandovemu faktorju. Če se pojavijo ti zaviralci, se bo njihova navzočnost pokazala v obliki nezadostnega kliničnega odziva. Pojav takšnih protiteles je lahko tesno povezan z anafilaktičnimi reakcijami, zato je treba pri bolnikih z anafilaktično reakcijo opraviti test za ugotavljanje navzočnosti zaviralcev. V vseh takšnih primerih je priporočljivo, da se obrnete na specializirani center za hemofilijo.

Po dajanju velikih odmerkov zdravila bolnikom s krvnimi skupinami A, B ali AB lahko nastopi hemoliza.

Za informacije o varnosti v zvezi s povzročitelji prenosljivih bolezni glejte poglavje 4.4.

Neželeni učinki na podlagi poročil iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja zdravila Immunate:

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodnja preglednica je izdelana v skladu s klasifikacijo po organskih sistemih MedDRA (SOC in prednostni termini).

Pogostnosti so ovrednotene v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Standardna klasifikacija po organskih sistemih MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviralci faktorja VIII	občasni (PZB) ² zelo pogosti (PNB) ²
	koagulopatija	neznana pogostnost
Psihiatrične motnje	nemir	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	parestezije	neznana pogostnost
	omotica	neznana pogostnost
	glavobol	neznana pogostnost
Očesne bolezni	konjunktivitis	neznana pogostnost
Srčne bolezni	tahikardija	neznana pogostnost
	palpitacije	neznana pogostnost
Žilne bolezni	hipotenzija	neznana pogostnost
	pordelost	neznana pogostnost
	bledica	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	neznana pogostnost
	kašelj	neznana pogostnost

Bolezni prebavil	bruhanje	neznana pogostnost
	navzeja	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	koprivnica	neznana pogostnost
	izpuščaj (vključno z eritematoznim in papuloznim izpuščajem)	neznana pogostnost
	pruritus	neznana pogostnost
	eritem	neznana pogostnost
	hiperhidroza	neznana pogostnost
	nevrodermatitis	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečine v prsih	neznana pogostnost
	tiščanje v prsih	neznana pogostnost
	edem (vključno s perifernim edemom ter edemom vek in obraza)	neznana pogostnost
	zvišana telesna temperatura	neznana pogostnost
	mrzlica	neznana pogostnost
	reakcije na mestu injiciranja (vključno s pekočim občutkom)	neznana pogostnost
	bolečine	neznana pogostnost

¹ena preobčutljivostna reakcija pri 329 infuzijah v enem kliničnem preskušanju pri 5 bolnikih

²Pogostost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevali bolnike s hudo obliko hemofilije A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja niso poročali.

Nastopijo lahko tromboembolični dogodki - glejte poglavje 4.4.

Pri bolnikih s krvno skupino A, B ali AB lahko nastopi hemoliza - glejte poglavje 4.4.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki: kombinacija von Willebrandovega faktorja in koagulacijskega faktorja VIII. Oznaka ATC: B02BD06.

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različne fiziološke funkcije.

Pri infundiranju zdravila bolniku s hemofilijo se faktor VIII v krvnem obtoku veže na von Willebrandov faktor.

Aktivirani faktor VIII deluje kot kofaktor za aktivirani faktor IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Aktiviran faktor X pretvori protrombin v trombin, ta pa potem pretvori fibrinogen v fibrin, da lahko nastane krvni strdek. Hemofilija A je spolno vezana dedna motnja strjevanja krvi, ki nastane zaradi zmanjšane koncentracije faktorja VIII:C in povzroči obilne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontane ali kot posledica nezgode ali kirurške travme. Z nadomestnim zdravljenjem povečamo plazemsko koncentracijo faktorja VIII in tako omogočimo začasno odpravo pomanjkanja tega faktorja ter zmanjšamo nagnjenost bolnika h krvavitvam.

Von Willebrandov faktor (VWF) deluje kot zaščitna beljakovina faktorja VIII, poleg tega pa je tudi mediator adhezije trombocitov na mestih poškodbe žilja in sodeluje pri agregaciji trombocitov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vsi farmakokinetični parametri zdravila Immunate so bili merjeni pri preiskovancih s hudo hemofilijo A (koncentracija faktorja VIII ≤ 1 %). Analiza vzorcev plazme je bila opravljena v centralnem laboratoriju z uporabo kromogenega testa faktorja VIII. Farmakokinetični parametri, dobljeni iz navzkrižne študije zdravila Immunate pri 18 predhodno zdravljenih bolnikih, starejših od 12 let, so podani v spodnji preglednici.

Povzetek farmakokinetičnih parametrov za zdravilo Immunate pri 18 bolnikih s hudo hemofilijo A (odmerek = 50 i.e./kg):

Parameter	Srednja vrednost	SD	Mediana vrednost	90 % IZ
	AUC _{0-∞} ([i.e.xh]/ml)	12,2	3,1	12,4
C _{max} (i.e./ml)	1,0	0,3	0,9	0,8 do 1,0
T _{max} (h)	0,3	0,1	0,3	0,3 do 0,3
Končna razpolovna doba (h)	12,7	3,2	12,2	10,8 do 15,3
Očistek (ml/h)	283	146	232	199 do 254
Srednji zadrževalni čas (h)	15,3	3,6	15,3	12,1 do 17,2
V _{ss} (ml)	4166	2021	3613	2815 do 4034
Postopno povečevanje koncentracije ([i.e./ml]/[i.e./kg])	0,020	0,006	0,019	0,016 do 0,020

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Humani krvni koagulacijski faktor VIII, ki ga vsebuje zdravilo Immunate, je normalna sestavina človeške plazme in deluje kot endogeni faktor VIII.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, lokalnega prenašanja in imunogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

humani albumin
glicin
natrijev klorid
natrijev citrat
lizinijev klorid
kalcijev klorid

Vehikel:

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Uporabljajte samo priložene infuzijske sete, ker lahko adsorpcija humanega koagulacijskega faktorja VIII na notranje površine nekaterih delov infuzijske opreme povzroči neuspeh zdravljenja.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za čas 3 ur pri sobni temperaturi. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če

metoda rekonstitucije izključuje tveganje mikrobne kontaminacije (nadzorovani in validirani aseptični pogoji). Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje njegovega shranjevanja med uporabo odgovoren sam uporabnik. Rekonstituiranega zdravila ne smete vrniti v hladilnik.

V okviru roka uporabnosti lahko zdravilo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje največ 6 mesecev. Obdobje shranjevanja pri sobni temperaturi zapišite na pakiranje zdravila. Ob koncu tega obdobja zdravila ne smete več vrniti v hladilnik, ampak ga morate nemudoma uporabiti ali pa zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tako prašek kot vehikel sta pakirana v steklene vialo z enim odmerkom, EP (prašek: steklo, hidrolitični tip II; vehikel: steklo, hidrolitični tip I), ki so zaprte z zamaškom iz butilne gume, EP.

Vsako pakiranje vsebuje:

- 1 vialo zdravila Immunate 250 i.e. FVIII/190 i.e. VWF
- 1 vialo s sterilno vodo za injekcije (5 ml)
- 1 pretočni/filtrski set
- 1 brizgo za enkratno uporabo (5 ml)
- 1 iglo za enkratno uporabo
- 1 infuzijski set z metuljčkom

Velikost pakiranja: 1 x 250 i.e. FVIII/190 i.e. VWF

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za rekonstitucijo smete uporabiti le infuzijski set, ki je priložen v pakiranju. Zdravilo Immunate morate rekonstituirati tik pred uporabo, ker pripravek ne vsebuje konzervansov.

Rekonstituirana zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, ali vsebujejo delce in ali so obarvana. Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna. Raztopin rekonstituiranega zdravila, ki so motne ali imajo usedline, ne smete uporabiti.

Priporočljivo je, da pred infuzijo zdravila Immunate in po njej vstavljeni venski kanal sperete z izotonično fiziološko raztopino.

Rekonstitucija praška:

Uporabite aseptično tehniko!

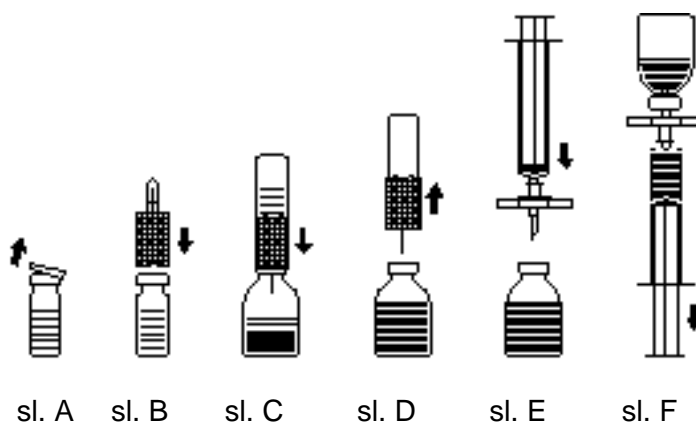
1. Neodprto vialo z vehiklom (sterilna voda za injekcije) ogrejte na sobno temperaturo (največ 37 °C).

2. Snemite zaščitni zaporki z vialo s praškom in vialo z vehiklom (sl. A) in očistite gumijasta zamaška na obeh vialah.
3. Postavite in pritisnite valoviti rob pretočnega seta na vialo z vehiklom (sl. B).
4. Snemite zaščitni pokrovček z drugega konca pretočnega seta in pri tem pazite, da se ne boste dotaknili nepokritega dela.
5. Obrnite pretočni set s postavljeno vialo z vehiklom nad vialo s praškom in vbodite prosti konec igle skozi gumijasti zamašek vialo s praškom (sl. C). Vakuum bo posesal vehikel v vialo s praškom.
6. Po približno eni minuti odklopite obe viali, in sicer tako da snamete pretočni set s postavljeno vialo z vehiklom dol z vialo s praškom (sl. D). Ker se pripravek zlahka raztaplja, smete vialo z nastalo raztopino le rahlo premešati (če sploh). **NE STRESAJTE VSEBINE VIALE. NE OBRNITE VIALE S PRAŠKOM, DOKLER NE BOSTE PRIPRAVLJENI, DA IZ NJE POSESATE VSEBINO.**
7. Po rekonstituciji je treba pripravljeno raztopino pred infundiranjem še vizualno pregledati, da ugotovite, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Tudi če ste strogo upoštevali postopek rekonstitucije, je lahko v raztopini občasno vidnih nekaj majhnih delcev. S pomočjo priloženega filtrskega seta pa boste odstranili te delce iz raztopine in jakost, ki je navedena na nalepki, ne bo zmanjšana.

Uporaba:

Uporabite aseptično tehniko!

1. Da preprečite, da bi v telo skupaj z zdravilom infundirali tudi delce gume iz zamaška (tveganje za mikroembolijo), uporabite priloženi filtrski set. Da bi raztopljeni pripravek lahko posesali v brizgo, postavite filtrski set na priloženo brizgo za enkratno uporabo in ga vbodite skozi gumijasti zamašek (sl. E).
2. Za trenutek snemite brizgo s filtrskega seta. Zrak bo vstopil v vialo s praškom in če je nastala pena, se bo ta sesedla. Potem posesajte raztopino v brizgo skozi filtrski set (sl. F).
3. Ponovno snemite brizgo s filtrskega seta in počasi intravensko injicirajte raztopino (največja hitrost injiciranja je 2 ml na minuto) s priloženim infuzijskim setom z metuljčkom ali s priloženo iglo za enkratno uporabo.



Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67, 1221 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/11/00769/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22.09.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 14.03.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.11.2017