

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMMUNATE 1000 IU, Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστική ουσία: Ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII

Το IMMUNATE 1000 IU διατίθεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα που περιέχει ονομαστικά 1000 IU ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII<sup>1</sup> και 750 IU παράγοντα von Willebrand<sup>2</sup> ανθρώπινου πλάσματος (VWF:RCo) ανά φιαλίδιο.

Το προϊόν περιέχει περίπου 100 IU/ml παράγοντα πήξης VIII ανθρώπινου πλάσματος και 75 IU/ml παράγοντα von Willebrand ανθρώπινου πλάσματος, όταν ανασυσταθεί με 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα.

Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII (IU) προσδιορίζεται με τη χρήση της χρωμογόνου δοκιμασίας όπως περιγράφεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία. Η ειδική δραστηριότητα του IMMUNATE είναι  $70 \pm 30$  IU FVIII/mg πρωτεΐνης<sup>3</sup>. Η δραστηριότητα του VWF (IU) προσδιορίζεται με τη χρήση της δοκιμασίας συμπαράγοντα ριστοσεΐνης (VWF:RCo) όπως περιγράφεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

Έκδοχα:

1 φιαλίδιο περιέχει 19,6 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία και προφύλαξη των αιμορραγιών σε ασθενείς με συγγενή (αιμορροφιλία A) ή επίκτητη ανεπάρκεια του παράγοντα VIII.

Νόσος του von Willebrand με ανεπάρκεια του παράγοντα VIII.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση διαταραχών πήξης.

#### Δοσολογία στην Αιμορροφιλία A

Η δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της

<sup>1</sup> Η δραστηριότητα του FVIII προσδιορίστηκε σύμφωνα με το Διεθνές Πρότυπο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για Συμπυκνώματα FVIII.

<sup>2</sup> Η δραστηριότητα του συμπαράγοντα ριστοσεΐνης του ανθρώπινου παράγοντα von Willebrand προσδιορίστηκε σύμφωνα με το Διεθνές Πρότυπο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το Συμπύκνωμα του Παράγοντα von Willebrand.

<sup>3</sup> χωρίς σταθεροποιητή (λευκωματίνη). Η μέγιστη ειδική δραστηριότητα σε αναλογία 1:1 της δραστηριότητας του παράγοντα VIII προς το αντιγόνο του παράγοντα von Willebrand είναι 100 IU παράγοντα VIII ανά mg πρωτεΐνης.

ανεπάρκειας σε παράγοντα VIII, τον εντοπισμό και την έκταση των αιμορραγικών επεισοδίων και από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Ο αριθμός των μονάδων παράγοντα VIII που χορηγείται, εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τα προϊόντα που περιέχουν παράγοντα VIII. Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) είτε σε Διεθνείς Μονάδες (IU) (σε σχέση με ένα Διεθνές Πρότυπο για συμπυκνώματα παράγοντα VIII).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα VIII ισοδυναμεί με την ποσότητα του παράγοντα VIII σε 1 ml φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δοσολογίας του παράγοντα VIII, όπως ορίζεται παρακάτω, βασίζεται στην εμπειρική παρατήρηση ότι 1 IU παράγοντα VIII ανά kg σωματικού βάρους αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII του πλάσματος κατά περίπου 2% της φυσιολογικής δραστηριότητας.

Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται με βάση τον ακόλουθο τύπο:

$$\text{Απαιτούμενες μονάδες} = \text{σωματικό βάρος (kg)} \times \text{επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (\%)} \times 0,5$$

Η χορηγητέα ποσότητα και η συχνότητα χορήγησης πρέπει πάντοτε να καθορίζονται με βάση την κλινική αποτελεσματικότητα στη συγκεκριμένη περίπτωση.

#### Αιμορραγίες και Χειρουργική

Στους ακόλουθους τύπους αιμορραγικών επεισοδίων, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII δεν πρέπει να μειώνεται πέραν του δεδομένου επιπέδου δραστηριότητας στο πλάσμα (ως % του φυσιολογικού ή σε IU/dl) στην αντίστοιχη περίοδο.

Ο παρακάτω πίνακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για τον καθορισμό της δοσολογίας σε αιμορραγικά επεισόδια και σε χειρουργικές επεμβάσεις:

Βαθμός αιμορραγίας / Είδος χειρουργικής επέμβασης	Απαιτούμενο επίπεδο δραστηριότητας του παράγοντα VIII (% του φυσιολογικού) (IU/dl)	Συχνότητα των δόσεων (ώρες) / Διάρκεια της θεραπείας (ημέρες)
<b>Αιμορραγία</b> Πρόσφατο αίμαρthro, αιμορραγία μυός ή αιμορραγία της στοματικής κοιλότητας	20 - 40	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες για τουλάχιστον 1 ημέρα, μέχρι το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως υποδηλώνεται από τον πόνο, να υποχωρήσει ή μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.
Περισσότερο εκτεταμένο αίμαρthro, αιμορραγία μυός ή αιμάτωμα	30 - 60	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες για 3-4 ημέρες ή περισσότερο, μέχρι να υποχωρήσουν ο πόνος και η οξεία αναπηρία.
Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες	60 - 100	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 - 24 ώρες, μέχρι να παρέλθει ο κίνδυνος.
<b>Χειρουργική επέμβαση</b> Ελάχιστον χειρουργικές επεμβάσεις συμπεριλαμβανομένης και της εξαγωγής δοντιών	30 - 60	Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον 1 ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.

Μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις	80 – 100 (πριν και μετά την επέμβαση)	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 - 24 ώρες μέχρι επαρκούς επούλωσης του τραύματος και στη συνέχεια, θεραπεία για τουλάχιστον άλλες 7 ημέρες, ώστε να διατηρηθεί η δραστηριότητα του παράγοντα VIII στο 30% με 60% (IU/dl)
----------------------------------	--	--

Η χορηγητέα ποσότητα και η συχνότητα χορήγησης πρέπει να προσαρμόζονται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση κάθε συγκεκριμένης περίπτωσης. Κάτω από ορισμένες συνθήκες (π.χ. παρουσία ανασταλτή χαμηλού τίτλου) είναι δυνατόν να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις από αυτές που υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τον τύπο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται κατάλληλος εργαστηριακός προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα VIII ώστε να καθορίζονται η χορηγητέα δοσολογία και η συχνότητα των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων. Ειδικότερα στις μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης μέσω εργαστηριακού ελέγχου της πήξης (δραστηριότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα). Η ανταπόκριση στον παράγοντα VIII μπορεί να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, επιτυγχάνοντας διαφορετικά επίπεδα ανάκτησης *in vivo* και επιδεικνύοντας διαφορετικούς χρόνους ημιζωής.

Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών τα οποία έχουν περιορισμένη έκθεση σε προϊόντα του παράγοντα VIII, καθότι υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

### **Μακροχρόνια προφύλαξη**

Για μακροχρόνια προφύλαξη κατά των αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία A, οι συνήθεις δόσεις είναι 20 έως 40 IU παράγοντα VIII ανά kg σωματικού βάρους ανά διαστήματα 2 έως 3 ημερών. Σε μερικές περιπτώσεις, ιδίως όταν πρόκειται για ασθενείς νεαρής ηλικίας, ενδέχεται να απαιτούνται μικρότερα δοσολογικά μεσοδιαστήματα ή υψηλότερες δόσεις.

### **Αιμορροφιλικό με ανασταλτή του παράγοντα VIII**

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανάπτυξη ανασταλτών έναντι του παράγοντα VIII. Εάν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα δεν επιτευχθούν ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται μετά από κατάλληλη δοσολογία, θα πρέπει να διενεργηθεί δοκιμασία που να προσδιορίζει την πιθανή παρουσία ανασταλτή έναντι του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ανασταλτή, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η επίβλεψη αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με αιμορροφιλία. Βλ. επίσης παράγραφο 4.4.

### **Νόσος του von Willebrand με ανεπάρκεια του παράγοντα VIII**

Το IMMUNATE ενδείκνυται για θεραπεία υποκατάστασης παράγοντα VIII σε ασθενείς με νόσο του von Willebrand στους οποίους η δραστηριότητα του παράγοντα FVIII είναι μειωμένη. Η θεραπεία υποκατάστασης με IMMUNATE για τον έλεγχο των αιμορραγιών και την πρόληψη των αιμορραγικών επεισοδίων που συσχετίζονται με χειρουργικές παρεμβάσεις, ακολουθεί τις κατευθυντήριες οδηγίες που δίνονται για την αιμορροφιλία A.

### **Τρόπος χορήγησης**

Διαλύστε το σκεύασμα, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.6. Το IMMUNATE θα πρέπει να χορηγείται αργά μέσω της ενδοφλέβιας οδού. Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2 ml ανά λεπτό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Όπως και με οποιοδήποτε ενδοφλέβιο πρωτεϊνικό προϊόν, είναι πιθανό να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τα πρώιμα συμπτώματα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν εξάνθημα, γενικευμένη κνίδωση, σφίξιμο στο στήθος, συριγμό, υπόταση έως αλλεργική καταπληξία. Εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανιστούν, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι και να διακόπτουν αμέσως τη χρήση του προϊόντος και να επικοινωνούν με τον γιατρό τους. Σε περίπτωση καταπληξίας, πρέπει να ακολουθούνται οι ισχύουσες ειδικές οδηγίες αντιμετώπισης της καταπληξίας.

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (ανασταλτών) έναντι του παράγοντα VIII είναι μία γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ασθενών με Αιμορροφιλία Α. Αυτοί οι ανασταλτές είναι συνήθως IgG ανοσοσφαιρίνες, έναντι της προπηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII και που υπολογίζονται ποσοτικά σε Μονάδες Bethesda (BU) ανά ml πλάσματος χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη δοκιμασία. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ανασταλτών συσχετίζεται με το εύρος της έκθεσης στον παράγοντα πήξης VIII, με τον κίνδυνο να είναι μεγαλύτερος μέσα στις πρώτες 20 ημέρες έκθεσης. Σπανίως, μπορεί να αναπτυχθούν ανασταλτές μετά από τις πρώτες 100 ημέρες έκθεσης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, για την ανάπτυξη ανασταλτών, με κατάλληλες κλινικές παρατηρήσεις και εργαστηριακές δοκιμασίες. Βλ. επίσης παράγραφο 4.8.

Σε περιπτώσεις ασθενών που ακολουθούν δίαιτα χαμηλή σε νάτριο, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, το ενδεχόμενο η ποσότητα του νατρίου στη μέγιστη ημερήσια δόση να υπερβαίνει τα 200 mg.

Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών τα οποία έχουν περιορισμένη έκθεση σε προϊόντα του παράγοντα VIII, καθότι υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Στα καθιερωμένα μέτρα πρόληψης των λοιμώξεων οι οποίες προκύπτουν από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν παρασκευασθεί με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνονται η επιλογή δοτών, ο έλεγχος των ατομικών προσφορών και των δεξαμενών πλάσματος για ειδικούς δείκτες λοίμωξης και εφαρμογή αποτελεσματικών παρασκευαστικών σταδίων αδρανοποίησης/απομάκρυνσης ιών. Παρ' όλα αυτά, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν παρασκευασθεί με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η πιθανότητα μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς. Το ίδιο επίσης εφαρμόζεται και για άγνωστους ή νεοεμφανιζόμενους ιούς και άλλους παθογόνους παράγοντες.

Τα μέτρα που λαμβάνονται θεωρούνται αποτελεσματικά για ελυτροφόρους ιούς, όπως ο HIV, ο HBV και ο HCV και για τον μη ελυτροφόρο ιό HAV. Τα μέτρα που λαμβάνονται μπορεί να έχουν περιορισμένη αξία έναντι των μη ελυτροφόρων ιών όπως ο παρβοϊός B19. Η προκαλούμενη από παρβοϊό B19 λοίμωξη ενδέχεται να αποδειχθεί σοβαρή για εγκύους (λοίμωξη του εμβρύου) και για ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με αυξημένη παραγωγή ερυθροκυττάρων (π.χ. αιμολυτική αναιμία).

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλου εμβολιασμού (ηπατίτιδας Α και Β) για ασθενείς που λαμβάνουν, τακτικά ή κατ' επανάληψη, προϊόντα με παράγοντα VIII προερχόμενα από ανθρώπινο πλάσμα.

Συνιστάται αυστηρά, κάθε φορά που χορηγείται το IMMUNATE σε έναν ασθενή, να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, ώστε να μπορεί να σχετιστεί ο συγκεκριμένος ασθενής με την παρτίδα του προϊόντος.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν είναι γνωστές οι αλληλεπιδράσεις των προϊόντων που περιέχουν παράγοντα πήξης VIII με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τον παράγοντα VIII. Λόγω της σπάνιας περίπτωσης εμφάνισης της Αιμορροφιλίας Α σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του παράγοντα VIII κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Κατά συνέπεια, το IMMUNATE θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση και τη γαλουχία μόνο εφόσον κρίνεται απολύτως απαραίτητο.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το IMMUNATE δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με προϊόντα ανθρώπινου πλάσματος παράγοντα πήξης VIII:**

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αλλεργικού τύπου αντιδράσεις, που πιθανόν να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου ή δήγματος στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, ερύθημα, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μούδιασμα, έμετο και συριγγό. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης και της καταπληξίας). Εάν εκδηλωθούν αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.4), θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να επικοινωνούν με τον ιατρό τους.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί πυρετός.

Ασθενείς που πάσχουν από αιμορροφιλία Α μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (ανασταλτές) έναντι του παράγοντα VIII. Εάν αναπτυχθούν ανασταλτές, η κατάσταση θα εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επαφή με ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

Ενδέχεται να εκδηλωθεί αιμόλυση μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων σε ασθενείς με ομάδα αίματος Α, Β ή ΑΒ.

Για την ασφάλεια όσον αφορά στους μεταδιδόμενους παράγοντες, βλ. παράγραφο 4.4.

##### **Ανεπιθύμητες ενέργειες βασιζόμενες σε αναφορές από κλινικές μελέτες και στην εμπειρία μετά την έγκριση του IMMUNATE:**

Η συχνότητά τους έχει αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα κριτήρια:

πολύ συχνή (>1/10), συχνή (>1/100, <1/10), ασυνήθιστη (>1/1.000, <1/100), σπάνια (>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνια (<1/10.000), μη γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

##### **Κλινικές μελέτες**

Για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, η συχνότητα εμφάνισης είναι ασυνήθιστη (>1/1.000, <1/100):

##### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Υπερευαισθησία

##### **Εμπειρία Μετά την Έγκριση**

Οι παρακάτω Ανεπιθύμητες Ενέργειες αναφέρθηκαν ως αυθόρμητες αναφορές (συχνότητα μη γνωστή).

##### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

- Διαταραχή στην πήξη του αίματος
- Αναστολή του παράγοντα VIII

##### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

- Υπερευαισθησία

##### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

- Ζάλη
- Κεφαλαλγία

##### Οφθαλμικές διαταραχές

- Επιπεφυκίτιδα

#### Καρδιακές διαταραχές

- Αίσθημα παλμών

#### Αγγειακές διαταραχές

- Υπόταση

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

- Βήχας
- Δύσπνοια

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

- Ναυτία

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

- Ερύθημα
- Εξάνθημα
- Νευροδερματίτιδα
- Κνησμός
- Εξάνθημα ερυθριματώδες
- Εξάνθημα βλατιδώδες
- Κνίδωση

#### Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

- Μυαλγία

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης

- Ρίγη
- Ερεθισμός της θέσης ένεσης
- Άλγος
- Πυρεξία

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικοί παράγοντες: Παράγοντας von Willebrand και παράγοντας πήξης VIII σε συνδυασμό. Κωδικός ATC: B02BD06.

Το σύμπλοκο παράγοντας VIII/παράγοντας von Willebrand αποτελείται από δύο μόρια (Παράγοντας VIII και Παράγοντας von Willebrand) με διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες.

Όταν εγχυθεί σε κάποιον αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII συνδέεται με τον παράγοντα von Willebrand στην κυκλοφορία του ασθενούς.

Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συμπαράγοντας του ενεργοποιημένου παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Στη συνέχεια, η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες και έτσι μπορεί να σχηματιστεί θρόμβος. Η Αιμορροφιλία Α είναι μία φυλοσύνδετη κληρονομική διαταραχή της πήξης του αίματος που οφείλεται σε χαμηλά επίπεδα του παράγοντα VIII:C και έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες και στα εσωτερικά όργανα, είτε αυθόρμητα, είτε μετά από τυχαίο ή χειρουργικό τραύμα. Με τη θεραπεία

υποκατάστασης αυξάνονται τα επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα, επιτρέποντας έτσι, μια πρόσκαιρη διόρθωση της έλλειψης του παράγοντα καθώς και διόρθωση της τάσης για αιμορραγία.

Επιπλέον του ρόλου του ως μιας προστατευτικής πρωτεΐνης του Παράγοντα VIII, ο Παράγοντας von Willebrand (VWF) μεσολαβεί στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων στα σημεία αγγειακής βλάβης και παίζει ρόλο στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Όλες οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για το IMMUNATE μετρήθηκαν σε άτομα με σοβαρή Αιμορροφιλία Α (επίπεδο παράγοντα VIII  $\leq 1\%$ ). Η ανάλυση των δειγμάτων πλάσματος διεξήχθη σε ένα κεντρικό εργαστήριο χρησιμοποιώντας τη χρωμογόνο δοκιμασία μέτρησης του FVIII. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που προέκυψαν από μια διασταυρούμενη μελέτη με IMMUNATE σε 18 ασθενείς, ηλικίας μεγαλύτερης των 12 ετών, που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία, παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Περίληψη των φαρμακοκινητικών παραμέτρων για το IMMUNATE σε 18 ασθενείς με σοβαρή Αιμορροφιλία Α (Δόση = 50 IU/kg):

Παράμετρος	Μέσος	Σταθερή	Διάμεση	90% ΔΕ
	όρος	Απόκλιση (SD)	τιμή	
AUC <sub>0-∞</sub> ([IUxh]/ml)	12,2	3,1	12,4	11,1 έως 13,2
C <sub>max</sub> (IU/ml)	1,0	0,3	0,9	0,8 έως 1,0
T <sub>max</sub> (h)	0,3	0,1	0,3	0,3 έως 0,3
Τελικός χρόνος ημίσειας ζωής (h)	12,7	3,2	12,2	10,8 έως 15,3
Κάθαρση (ml/h)	283	146	232	199 έως 254
Μέσος χρόνος παραμονής (h)	15,3	3,6	15,3	12,1 έως 17,2
V <sub>ss</sub> (ml)	4166	2021	3613	2815 έως 4034
Σταδιακή ανάκτηση ([IU/ml]/[IU/kg])	0,020	0,006	0,019	0,016 έως 0,020

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ο ανθρώπινος παράγοντας πήξης αίματος VIII ο οποίος περιέχεται στο IMMUNATE είναι ένα φυσιολογικό συστατικό του ανθρώπινου πλάσματος και δρα όπως ο ενδογενής παράγοντας VIII. Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν κανέναν ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο, βάσει μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας από επαναλαμβανόμενη δόση, τοπικής ανοχής και ανοσογονικότητας.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις:

Ανθρώπινη λευκοματίνη

Γλυκίνη

Χλωριούχο νάτριο

Κιτρικό νάτριο

Υδροχλωρική λυσίνη

Χλωριούχο ασβέστιο

Διαλύτης:

Στείρο Ύδωρ για Ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πλην των αναφερόμενων στην ενότητα 6.6.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τα σετ έγχυσης που παρέχονται στη συσκευασία λόγω της πιθανότητας να αποτύχει η θεραπεία ως συνέπεια της προσρόφησης του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII στις εσωτερικές επιφάνειες ορισμένων μέσων έγχυσης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Χημική και φυσική κατά τη χρήση σταθερότητα έχει επιδειχθεί για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Από μικροβιολογικής άποψης και εφόσον η μέθοδος ανασύστασης δεν αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης (ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες), το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν το ανασυσταμένο προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη. Το ανασυσταμένο προϊόν δεν πρέπει να επανατοποθετείται στο ψυγείο.

Κατά τη διάρκεια ζωής του, το προϊόν μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) για συνεχόμενο χρονικό διάστημα που δεν υπερβαίνει τους 6 μήνες. Καταγράψτε την περίοδο φύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου, πάνω στη συσκευασία του προϊόντος. Στο τέλος αυτής της περιόδου το προϊόν δεν πρέπει να επιστραφεί στο ψυγείο, αλλά πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα ή να απορρίπτεται.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C- 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη**

Τόσο η κόνις όσο και ο διαλύτης διατίθενται σε γυάλινα φιαλίδια εφάπαξ δόσης, EP (κόνις: υδρολυτικός τύπος II, διαλύτης: υδρολυτικός τύπος I), που κλείνουν με πώματα από βουτυλικό κόμμι, EP.

#### **Κάθε συσκευασία περιέχει:**

- 1 φιαλίδιο IMMUNATE 1000 IU
- 1 φιαλίδιο με Στείρο Ύδωρ για Ενέσιμα (10 ml)
- 1 σετ μεταφοράς/φίλτρου
- 1 σύριγγα μίας χρήσης (10 ml)
- 1 βελόνα μίας χρήσης
- 1 μικροσυσκευή έγχυσης (πεταλούδα)

**Μέγεθος συσκευασίας:** 1 x 1000 IU

### **6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού και απόρριψη**

Για την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε μόνο το σετ χορήγησης που περιλαμβάνεται στη συσκευασία. Το IMMUNATE πρέπει να ανασυσταθεί αμέσως πριν από τη χορήγηση καθώς, το σκεύασμα δεν περιέχει συντηρητικά. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές ή ελαφρώς ιριδίζον. Διαλύματα ανασυσταμένου προϊόντος τα οποία παρουσιάζουν θολερότητα ή έχουν ιζήματα, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Συνιστάται να εκπλένετε τις εμφυτευμένες συσκευές φλεβικής προσπέλασης με ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού πριν και μετά την έγχυση του IMMUNATE.

#### **Ανασύσταση της κόνεως:**

Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική!

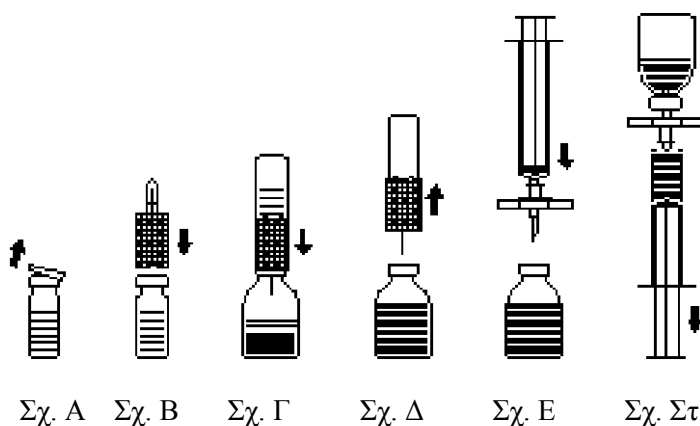


1. Φέρτε το κλειστό φιαλίδιο, που περιέχει τον διαλύτη (Στείρο Ύδωρ για Ενέσιμα), σε θερμοκρασία δωματίου (μέγιστη 37°C).
2. Αφαιρέστε τα προστατευτικά καπάκια από τα φιαλίδια της κόνις και του διαλύτη (Σχ. Α) και καθαρίστε τα ελαστικά πώματα και των δύο φιαλιδίων.
3. Τοποθετήστε και πιέστε το κυματοειδές χείλος του σετ μεταφοράς πάνω στο φιαλίδιο του διαλύτη (Σχ. Β).
4. Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από το άλλο άκρο του σετ μεταφοράς, προσέχοντας να μην αγγίζετε το εκτεθειμένο άκρο.
5. Αναστρέψτε το σετ μεταφοράς με το προσαρτημένο φιαλίδιο του διαλύτη πάνω από το φιαλίδιο της κόνεως και εισάγετε την ελεύθερη βελόνα μέσα από το ελαστικό πώμα του φιαλιδίου της κόνεως (Σχ. Γ). Το κενό θα τραβήξει τον διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο της κόνεως.
6. Μετά από ένα περίπου λεπτό, αποσυνδέστε τα δύο φιαλίδια, αφαιρώντας το σετ μεταφοράς με το προσαρτημένο φιαλίδιο του διαλύτη από το φιαλίδιο της κόνεως (Σχ. Δ). Επειδή το σκεύασμα διαλύεται εύκολα, ανακινήστε ελαφρά - και μόνον εάν είναι απαραίτητο - το φιαλίδιο του συμπυκνώματος. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΗΣΕΤΕ ΔΥΝΑΤΑ ΤΟ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΟΥ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ. ΜΗΝ ΑΝΑΣΤΡΕΨΕΤΕ ΤΟ ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΤΗΣ ΚΟΝΕΩΣ ΠΑΡΑ ΜΟΝΟΝ ΟΤΑΝ ΕΙΣΤΕ ΕΤΟΙΜΟΙ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟΥ.
7. Μετά την ανασύσταση, το έτοιμο διάλυμα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Ωστόσο, ακόμα και εάν έχει τηρηθεί σχολαστικά η διαδικασία ανασύστασης, ενδέχεται περιστασιακά να είναι ορατά μερικά μικρά σωματίδια. Το σετ φίλτρου που περιλαμβάνεται στη συσκευασία θα απομακρύνει τα σωματίδια και η αναγραφόμενη στην ετικέτα δραστηκότητα δεν θα μειωθεί.

### Χορήγηση:

Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική!

1. Για να αποτρέψετε τη χορήγηση, μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν, σωματιδίων ελαστικού που προέρχονται από το πώμα (κίνδυνος μικροεμβολής), χρησιμοποιήστε το σετ φίλτρου που περιλαμβάνεται στη συσκευασία. Για να αναρροφήσετε το διαλυμένο σκεύασμα, συνδέστε το σετ φίλτρου στη σύριγγα μίας χρήσης που περιλαμβάνεται στη συσκευασία και εισάγετέ το στο φιαλίδιο, μέσα από το ελαστικό πώμα (Σχ. Ε).
2. Αποσυνδέστε στιγμιαία τη σύριγγα από το σετ φίλτρου. Θα εισέλθει αέρας στο φιαλίδιο της κόνεως και τυχόν αφρός θα διαλυθεί. Στη συνέχεια, τραβήξτε το διάλυμα μέσα στη σύριγγα μέσω του σετ φίλτρου (Σχ. Στ).
3. Αποσυνδέστε τη σύριγγα από το σετ φίλτρου και ενέσετε αργά το διάλυμα ενδοφλεβίως (μέγιστος ρυθμός έγχυσης: 2 ml ανά λεπτό) με τη μικροσυσκευή έγχυσης (πεταλούδα) που περιλαμβάνεται στη συσκευασία (ή με τη βελόνα μίας χρήσης που περιλαμβάνεται στη συσκευασία).



Τυχόν αχρησιμοποίητο προϊόν ή άχρηστο υλικό θα πρέπει να καταστρέφεται κατάλληλα σύμφωνα με τους κατά τόπους ισχύοντες σχετικούς κανονισμούς.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **BAXTER (HELLAS) Ε.Π.Ε.**

Μετσόβου 3

141 21 Ν. Ηράκλειο – Αττική

Τηλ.: 210 28 80 000

Αντιπρόσωπος στην Κύπρο

### **A. Paraetis Medical Co Ltd**

Λεωφ. Αθαλάσσης 75, Μέγαρο CHAPO, Γραφείο 501

2012 Λευκωσία

Τηλ.: 22495561

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ελλάδα: 68128/16-11-05

Κύπρος: 20086

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης

Στην Ελλάδα: 16-11-2005

Στην Κύπρο: 20-06-2006

Τελευταία ημερομηνία ανανέωσης

Στην Ελλάδα: 05-09-2011

Στην Κύπρο: 13-01-2009

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

05-09-2011