

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Emoclot 50 IU/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
Emoclot 100 IU/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Koagulacijski faktor VIII, ljudski, liofilizirani.

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU ili 1000 IU koagulacijskog faktora VIII, ljudskog.

Nakon rekonstitucije, Emoclot sadrži približno 500 IU/10 ml ili 1000 IU/10 ml koagulacijskog faktora VIII, ljudskog.

Emoclot dolazi u obliku praška i otapala za otopinu za injekciju/infuziju i nominalno sadrži:

	Emoclot 500 IU/ 10 ml	Emoclot 1000 IU/10 ml
Koagulacijski faktor VIII, ljudski	500 IU/bočici	1000 IU/bočici
Koagulacijski faktor VIII, ljudski, priređen s vodom za injekcije	50 IU/ml (500 IU/10 ml)	100 IU/ml (1000 IU/10 ml)
Volumen otapala	10 ml	10 ml

Vrijednost (IU) je određena kromogenom metodom prema Europskoj farmakopeji.
Specifična aktivnost lijeka Emoclot je približno 80 IU/mg proteina.

Lijek je proizveden iz plazme ljudskih davatelja.

Lijek sadrži ljudski von Willebrand faktor.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: ovaj lijek sadrži do 41 mg natrija po bočici (u 10 ml rekonstituiranog praška).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Prašak: bijeli ili svijetložuti, higroskopni prašak ili rastresita krutina.

Otapalo: bistra bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (prirođeni nedostatak koagulacijskog faktora VIII).

Liječenje stečenog nedostatka koagulacijskog faktora VIII.

Emoclot je namijenjen za primjenu u odraslih osoba i djece starije od 12 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje se mora provoditi pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju hemofilije.

Nadziranje liječenja

Tijekom liječenja savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII kao mjerilo za određivanje doze i učestalosti infuzije. Odgovor pojedinih bolesnika na primjenu faktora VIII može biti različit, što se očituje u različitom poluvijeku života i različitom vremenu oporavka. Doza temeljena na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu u pothranjenih ili pretilih bolesnika.

U slučaju velikog operativnog zahvata, točno praćenje nadomjesnog liječenja određivanjem koagulacijskih parametara (aktivnosti faktora VIII u plazmi) od vitalne je važnosti.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesnog liječenja ovisi o stupnju nedostatka faktora VIII, mjestu i jačini krvarenja te o kliničkom stanju bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u Internacionalnim jedinicama (IU), koje se temelje na važećem standardu Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u Internacionalnim jedinicama (u odnosu na Međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna Internacionalna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII ekvivalentna je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Doziranje kod liječenja krvarenja

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom nalazu da 1 Internacionalna jedinica (IU) faktora VIII po kilogramu tjelesne težine podiže aktivnost faktora VIII u plazmi za 1,5 do 2% (2 IU/dl) normalne aktivnosti.

Potrebna doza se određuje primjenom sljedeće formule:

Potreban broj jedinica = tjelesna težina (kg) x željeni porast faktora VIII (%) (IU/dl) x 0,4

Količina koju je potrebno primijeniti i učestalost primjene moraju uvijek biti određeni kliničkom učinkovitošću u pojedinom slučaju.

U slučaju pojave sljedećih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadanih vrijednosti aktivnosti u plazmi (u % normale) za određeno razdoblje. Sljedeća tablica može se primijeniti kao nalog za doziranje pri krvarenjima i operacijama:

Težina krvarenja/ vrsta operativnog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/ Trajanje liječenja (dani)
<u>Krvarenje</u>	20 – 40	

Rano uočeno krvarenje u zglob, krvarenje u mišić ili usnu šupljinu		Ponoviti doziranje svakih 12 - 24 sata. Najmanje 1 dan, dok se krvarenje ne smiri, na što ukazuje prestanak boli, ili se ne postigne cijeljenje.
Jače krvarenje u zglob, mišić ili razvoj hematoma	30 – 60	Ponoviti infuziju svakih 12 - 24 sata kroz 3 - 4 dana ili duže, dok ne prođu bol ili akutna nepokretnost.
Po život opasna krvarenja	60 – 100	Ponavljati infuziju svakih 8 - 24 sata, dok ne prođe opasnost.
<u>Operacije</u>		
Manja operacija, uključuje vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, dok se ne postigne cijeljenje.
<u>Veća operacija</u>	80 - 100 (prije i poslije operacije)	Ponavljati infuziju svakih 8 - 24 sata, dok se ne postigne primjereno cijeljenje rane, nakon čega treba nastaviti liječenje kroz najmanje 7 dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII od 30% do 60% (30 IU/dl – 60 IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja kod bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene su doze faktora VIII od 20 do 40 IU po kilogramu tjelesne težine, u razmacima od 2 do 3 dana. U pojedinim slučajevima, pogotovo kod mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći razmaci ili više doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Emoclot u djece mlađe od 12 godina nije još ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, ali preporuke doziranja se ne mogu dati. Doziranje u adolescenata (12 do 18 godina) za svaku pojedinu indikaciju se računa prema tjelesnoj težini.

Način primjene

Intravenski.

Kod primjene injekcijom u venu preporučuje se vrijeme primjene od 3 do 5 minuta, uz praćenje pulsa bolesnika te prekid primjene ili usporavanje brzine davanja u slučaju porasta brzine pulsa.

Brzinu infuzije treba prilagoditi svakom bolesniku.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6

Za izgled otopine nakon rekonstitucije vidjeti dio 6.6

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost (praćenje) bioloških lijekova, naziv i broj serije lijeka mora biti zabilježen kod svake primjene.

Ovaj lijek sadrži von Willebrand faktor u farmakološki nedovoljno učinkovitoj količini te stoga nije indiciran za liječenje von Willebrandove bolesti.

Preosjetljivost

Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa tijekom primjene lijeka Emoclot.

Ovaj lijek, osim faktora VIII, sadrži i druge ljudske proteine u tragovima. Ako se jave simptomi preosjetljivosti, bolesnike je potrebno uputiti da odmah prekinu primjenu lijeka i da se obrate svom liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, koji uključuju koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka, potrebno je slijediti važeće medicinske standarde za liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti, ali se nastavlja i dalje kroz život iako je rijedak.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, u svih bolesnika liječenih lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije s prisutnim inhibitorima faktora VIII.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, nadomjesno liječenje faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije vezane za kateter

Ako je neophodan centralni venski kateter, treba uzeti u obzir komplikacije vezane uz centralni venski kateter koje uključuju lokalnu infekciju, bakterijemiju i trombozu na mjestu katetera.

Sigurnost od prijenosa virusnih bolesti

Standardne mjere zaštite od zaraza uzrokovanih primjenom lijekova koji se proizvode iz ljudske krvi ili plazme uključuju selekciju davatelja, probir pojedinačnih donacija i „poola“ plazme na specifične markere zaraznih bolesti i uključivanje učinkovitih postupaka u proizvodnji za inaktivaciju/uklanjanje virusa.

Unatoč navedenim mjerama, kod primjene lijekova iz ljudske krvi ili plazme ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prijenosa infekcije. To se također odnosi na sve nepoznate ili nove viruse ili druge vrste infekcija.

Učinkovitost ovih mjera je pokazana za viruse s ovojnicom kao što su virus ljudske imunodeficiencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV), te za virus hepatitisa A (HAV) bez ovojnice. Poduzete mjere mogu biti ograničene učinkovitosti protiv virusa bez ovojnice poput parvovirusa B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna u trudnica (fetalna infekcija), kao i u imunodeficientnih bolesnika ili bolesnika s pojačanom eritropoezom (npr. kod hemolitičke anemije).

U bolesnika koji redovito/ponavljano primaju faktor VIII proizveden iz ljudske plazme savjetuje se odgovarajuće cijepljenje (protiv hepatitisa A i B).

Ovaj lijek sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži do 41 mg natrija po bočici (u 10 ml rekonstituiranog praška), što odgovara 2,05 % najvećeg dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se na odrasle bolesnike i na djecu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu prijavljene interakcije ljudskog koagulacijskog faktora VIII s drugim lijekovima.

Pedijatrijska populacija

Navedeno se odnosi na odrasle bolesnike i na djecu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena reproduksijska istraživanja na životinjama s faktorom VIII. Zbog rijetke pojave hemofilije A kod žena, nema iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se faktor VIII u trudnoći i dojenju smije primjenjivati samo u slučaju nedvojbene indikacije.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Emoclot ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, pečenje i bockanje na mjestu primjene infuzije, zimicu, crvenilo uz osjećaj vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) su rijetko opažene, a u nekim slučajevima mogu progredirati u tešku anafilaktičku reakciju (uključujući šok).

Primijećena je i povišena temperatura.

U bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući lijek Emoclot, može doći do razvoja neutralizirajućih protutijela (inhibitora).. Pojava takvih inhibitora se može manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Za informacije o sigurnosti s obzirom na prenosive uzročnike bolesti, vidjeti dio 4.4.

Tablični popis nuspojava

Niže navedena tablica je prikazana u skladu s klasifikacijom organskih sustava (SOC) prema MedDRA-i (SOC i razina preporučenog pojma). U tablici su prikazane nuspojave koje su zabilježene s primjenom ljudskog koagulacijskog faktora VIII.

Za prikaz učestalosti nuspojava korišten je sljedeći kriterij: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sljedeći podaci su u skladu sa sigurnosnim profilom za ljudski koagulacijski faktor VIII i dijelom su zabilježeni nakon stavljanja lijeka u promet. Za nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

nije moguće pouzdano izračunati učestalost, stoga je navedena učestalost nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojava (MedDRA preporučeni pojam)	Učestalost
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs)* vrlo često (PUPs)*
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	preosjetljivost	nepoznato
	alergijska reakcija	nepoznato
	anafilaktička reakcija	nepoznato
	anafilaktički šok	nepoznato
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	nemir	nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja	nepoznato
	letargija	nepoznato
	parestezija	nepoznato
<i>Srčani poremećaji</i>	tahikardija	nepoznato
<i>Krvožilni poremećaji</i>	crvenilo uz osjećaj vrućine	nepoznato
	hipotenzija	nepoznato
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	piskanje pri disanju*	nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	mučnina	nepoznato
	povraćanje	nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	angioedem	nepoznato
	generalizirana urtikarija	nepoznato
	koprivnjača (urtikarija)	nepoznato
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	pečenje na mjestu primjene infuzije (bolnost na mjestu primjene)*	nepoznato
	žarenje na mjestu primjene infuzije	nepoznato
	zimica	nepoznato
	stezanje u prsima (nelagoda u prsima)*	nepoznato
	pireksija	nepoznato

* Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. previously-treated patients), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. previously-untreated patients).

Pedijatrijska populacija

Nema specifičnih podataka za pedijatrijsku populaciju. Može se očekivati da su učestalost, vrsta i ozbiljnost nuspojava u djece jednaki kao u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nisu opisani simptomi predoziranja koagulacijskog faktora VIII ljudskog porijekla.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, faktor zgrušavanja krvi VIII, ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktora VIII i von Willebrandovog faktora sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije.

Nakon primjene bolesniku s hemofilijom, faktor VIII se veže na von Willebrandov faktor u cirkulaciji. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor aktiviranog faktora IX, ubrzavajući pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin te može doći do formiranja ugruška. Hemofilija A je spolno vezana nasljedna bolest zgrušavanja krvi koja nastaje zbog snižene koncentracije faktora VIII:C i manifestira se obilnim krvarenjima u zglobove, mišiće i unutrašnje organe, bilo spontano, bilo kao rezultat slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnim liječenjem se povisuje razina faktora VIII u plazmi, omogućujući privremenu korekciju nedostatka faktora i sklonosti krvarenjima.

Napomena: godišnja stopa krvarenja (eng. annualized bleeding arte, ABR) nije usporediva između različitih koncentrata FVIII i između različitih kliničkih ispitivanja.

Osim uloge zaštitnog proteina faktora VIII, von Willebrandov faktor potiče adheziju trombocita na mjestu oštećenja krvne žile i igra ulogu u agregaciji trombocita.

Pedijatrijska populacija

Iz izvornih studija provedenih na lijeku nema specifičnih podataka o učinkovitosti i sigurnosti primjene Emocloata u djece mlađe od 12 godina.

Dostupni su podaci o iskustvu primjene Emocloata u djece mlađe od 6 godina koji su prikupljeni u sklopu kontrolirane, randomizirane „open-label“ studije (SIPPET). U navedenoj studiji autori su 125 prethodno neliječene ili minimalno liječene djece mlađe od 6 g bez inhibitora na FVIII s teškom hemofilijom A liječili plazmatskim faktorom VIII koji sadrži von Willebrandov faktor ili rekombinantnim faktorom VIII s ciljem da se procijeni razlika u incidenciji inhibitora između dvije skupine. Od 125 bolesnika koji su primali plazmatski faktor VIII, 61 bolesnik je liječen Emoclotom. Većina bolesnika koji su primili Emoclot bila je u dobi između 6 mjeseci i 3 godine te porijeklom iz Indije (66%). Od navedenog 61 bolesnika, 34 (56%) su liječena na zahtjev, 15 (25%) prema modificiranoj profilaksi (60% pacijenata primalo je 1 infuziju tjedno), 5 (8%) standardnom profilaksom (2 ili 3 infuzije tjedno), a 7 (11%) drugim kombinacijama liječenja. Prosječan broj dana izloženosti iznosio je 28 (± 17), uz medijan od 24 (IQR 11-50). Pacijenti na standardnoj profilaksi dobili su u prosjeku 2,6 ($\pm 0,55$) infuzije/tjedno; srednja doza iznosila je 36,5 IU/kg (± 7).

U navedenoj podskupini bolesnika koji su primali Emoclot, zabilježeno je ukupno 519 epizoda krvarenja. Post-hoc analizom, usmjerenom prema određivanju godišnje stope krvarenja (ABR) samo u bolesnika liječenih Emoclotom, zabilježena je srednja vrijednost ABR od 4.2 (342 epizode krvarenja) u bolesnika liječenih režimom na zahtjev, 7.5 (25 epizoda krvarenja) u bolesnika liječenih standardnom profilakom (od ukupno 25 epizoda krvarenja zabilježenih u ovoj grupi, 24 je zabilježeno

u 1 bolesnika; isključujući ovog bolesnika iz analize, ABR se smanjuje na 0.24), 5.8 (92 epizode krvarenja) u bolesnika liječenih modificiranom profilaksom i 5.9 (60 epizoda krvarenja) u bolesnika liječenih različitim kombinacijama režima.

Temeljem prikazanih podataka ne mogu se donijeti valjani zaključci o učinkovitosti i sigurnosti niti preporuke o primjeni Emoclot u djece mlađe od 12 godina (vidjeti dio 4.2).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon injiciranja lijeka, približno dvije trećine do tri četvrtine faktora VIII ostaje u cirkulaciji krvi. Postignuta razina aktivnosti faktora VIII u plazmi varira između 80-120% od predviđene aktivnosti faktora VIII u plazmi.

Smanjenje aktivnosti faktora VIII u plazmi odvija se eksponencijalnom eliminacijom u dvije faze.

U početnoj fazi dolazi do raspodjele između intravaskularnog odjeljka i ostalih tjelesnih tekućina s poluvijekom eliminacije iz plazme od 3 do 6 sati.

U sljedećoj, sporijoj fazi (koja je vjerojatno odraz potrošnje faktora VIII) poluvijek varira između 8 - 20 sati, uz prosjek od 12 sati. To izgleda odgovara stvarnom biološkom poluvijeku.

Farmakokinetička svojstva lijeka Emoclot su evaluirana kliničkom studijom „Evaluacija farmakokinetičkih svojstava i kliničke djelotvornosti koncentrata faktora VIII, Emoclot D.I., kod bolesnika s hemofilijom A" (studija KB030), koja je provedena na 15 bolesnika s teškom hemofilijom A (s razinom faktora VIII < 1). Farmakokinetički parametri su izračunati na dvije pojedinačne infuzije (doza 25 IU/kg) koje su dane u razmaku od 3-6 mjeseci. U periodu između dvije infuzije, bolesnici su liječeni s lijekom Emoclot prema njihovom uobičajenom doziranju (za liječenje krvarenja ili profilaksu).

Prosječne vrijednosti evaluiranih farmakokinetičkih parametara za Emoclot prikazane su u sljedećoj tablici:

	Prva infuzija		Druga infuzija	
	Bez oduzimanja početne vr.	S oduzimanjem početne vr.	Bez oduzimanja početne vr.	S oduzimanjem početne vr.
$AUC_{0-t}(IU \cdot ml^{-1} \cdot h)$	10,94	9,96	10,75	8,95
$AUC_{0-\infty}(IU \cdot ml^{-1} \cdot h)$	13,08	11,22	12,07	9,89
$CI_{0t}(ml \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1})$	2,63	2,89	2,51	2,99
Porast obnavljanja	2,688		2,671	
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0,543		0,768	
$t_{1/2\beta}$ (h)	12,05		15,16	

Pedijatrijska populacija

Iako nema specifičnih podataka za pedijatrijsku populaciju, nekoliko objavljenih farmakokinetičkih studija nisu pokazale veliku razliku između odraslih i djece koji boluju od iste bolesti.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Koagulacijski faktor VIII, ljudski (koncentrat) sadržan u lijeku normalan je sastojak ljudske plazme i djeluje poput endogenog faktora VIII.

Ispitivanja toksičnosti kod jednokratnog doziranja nisu relevantna zbog toga što više doze rezultiraju preopterećenjem.

Ispitivanja toksičnosti kod višekratnog doziranja u pokusnih životinja nisu provedena zbog preklapanja s razvojem protutijela na heterologne proteine.

Čak i pri dozama bitno višim od onih preporučenih u ljudi po kilogramu tjelesne težine nisu uočeni toksični učinci kod laboratorijskih životinja.

S obzirom da klinička iskustva ne ukazuju na tumorske i mutagene učinke koagulacijskog faktora VIII ljudskog porijekla, neklinička ispitivanja, pogotovo na heterolognim vrstama ne smatraju se nužnima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Bočica s praškom:

Natrijev citrat

Natrijev klorid

Glicin

Kalcijev klorid

Bočica s otapalom:

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Smiju se primjenjivati samo priloženi setovi za injekciju/infuziju jer neuspjeh liječenja može biti posljedica adsorpcije ljudskog koagulacijskog faktora VIII na unutrašnje stjenke drugih infuzijskih setova.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije, lijek mora odmah biti primijenjen.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Bočica s praškom se prije uporabe, a unutar roka valjanosti, može čuvati na sobnoj temperaturi koja ne prelazi 25°C, najviše 6 uzastopnih mjeseci.

Nakon tog razdoblja, bočica s praškom se ne smije koristiti. U svakom slučaju, bočica s praškom ne smije biti vraćena u hladnjak, ako je prethodno čuvana na sobnoj temperaturi.

Datum početka čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi se mora naznačiti na vanjskom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna bočica (staklo tip I) s gumenim čepom (elastomer tip I) koja sadrži prašak; jedna bočica (staklo tip I) s gumenim čepom (elastomer tip I) koja sadrži 10 ml otapala; apirogeni, sterilni set za jednokratnu primjenu koji se sastoji od sustava za rekonstituciju, štrcaljke za injekciju i leptirić igle s PVC tubom.

Emoclot 50 IU/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju /infuziju.

Jedna bočica s praškom + jedna bočica s otapalom + set za pripremu i primjenu.

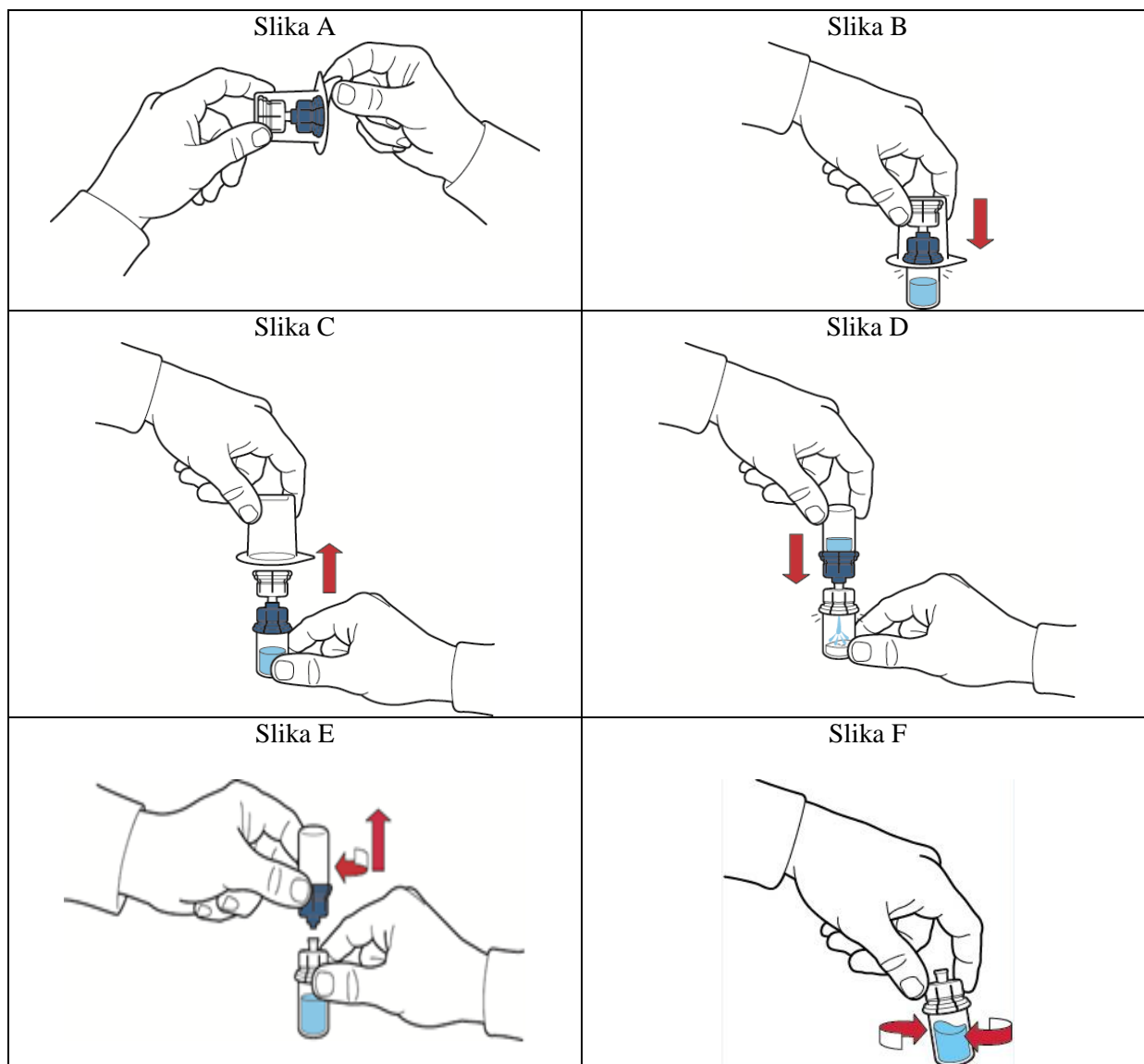
Emoclot 100 IU/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju /infuziju.

Jedna bočica s praškom + jedna bočica s otapalom + set za pripremu i primjenu.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otapanje praška s otapalom:

1. Bočica s praškom i bočica s otapalom moraju postići sobnu temperaturu;
2. temperatura se mora održati tijekom cijelog postupka rekonstitucije (najviše 10 minuta);
3. uklonite zaštitne kapice s bočica u kojima su prašak i otapalo;
4. alkoholom očistite površine čepova obiju bočica;
5. uklanjanjem poklopca otvorite pakiranje sa setom za rekonstituciju, filtraciju i izvlačenje; pazite da ne dodirnete unutarnji dio (slika A);
6. ne vadite set iz njegovog pakiranja;
7. okrenite pakiranje u kojem je set i ubodite plastični šiljak kroz čep bočice s otapalom, tako da je plavi dio seta spojen s bočicom s otapalom (slika B);
8. uhvatite pakiranje na njegovim rubovima te ga skinite sa seta pazeći pri tom da ga ne dodirnete (slika C);
9. bočicu s praškom stavite na čvrstu i sigurnu površinu, okrenite cijeli sustav naopako tako da bočica s otapalom bude iznad seta; pritisnite transparentni adapter na čepu bočice s praškom tako da plastični šiljak prođe kroz čep bočice s praškom; otapalo će zbog vakuuma automatski prijeći u bočicu s praškom (slika D);
10. nakon prijenosa otapala odvijte plavi dio s transfer seta na koji je pričvršćena bočica s otapalom i uklonite ga (slika E);
11. bočicu lagano protresite dok se prašak potpuno ne otopi (slika F);
12. nemojte snažno tresti, izbjegnite stvaranje pjene.

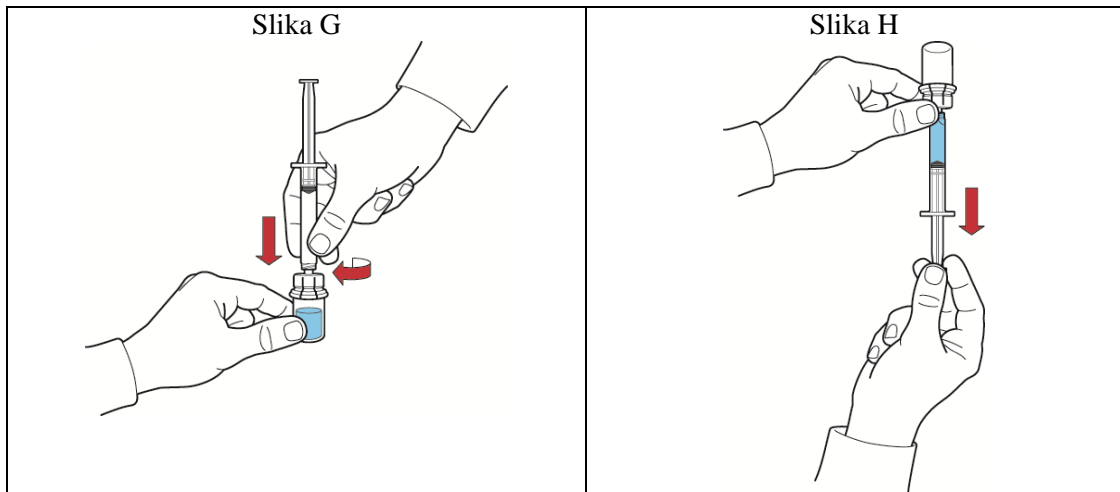


Primjena otopine

Lijek može sadržavati malu količinu pahuljastih čestica nakon priređivanja.

Priredeni lijek treba vizualno pregledati zbog čestica i promjene boje prije primjene. Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna. Ne upotrebljavajte otopinu ukoliko je mutna ili ima talog.

1. Povlačeći klip napunite štrcaljku zrakom, priključite je na set i injicirajte zrak u bočicu s praškom, a koja sadrži pripravljenu otopinu (slika G);
2. ne dirajući klip, okrenite nastali sistem tako da je bočica s praškom koja sadrži pripravljenu otopinu na vrhu seta, i povucite koncentrat u štrcaljku polako povlačeći klip prema natrag (slika H);
3. polako okrenete štrcaljku u smjeru obrnutom od kazaljke na satu i izvucite je;
4. vizualno pregledajte otopinu u štrcaljki; otopina treba biti bistra ili blago opalescentna, bez vidljivih čestica;
5. spojite leptir iglu na štrcaljku i primijenite lijek infuzijom ili ga polagano injicirajte u venu.



Nakon otvaranja bočica, sadržaj se mora odmah upotrijebiti.
 Pripravljena otopina i otopina unutar štrcaljke mora se odmah upotrijebiti.

Sadržaj bočice se treba upotrijebiti samo za jednu primjenu.
 Ne upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.
 Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kedrion S.p.A. Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EMOCLOT 50 IU/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-956160065
 EMOCLOT 100 IU/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-037989490

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

03. siječanj 2012./05. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. lipnja 2021.