

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Immunate 500 IU FVIII/375 IU vWF prašak i otapalo za otopinu za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatne tvari: ljudski koagulacijski faktor VIII/ljudski von Willebrandov faktor.

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII<sup>1</sup> i 375 IU ljudskog von Willebrandovog faktora<sup>2</sup> (vWF:RCo).

Nakon rekonstitucije, Immunate 500 IU FVIII/375 IU vWF sadrži približno 100 IU/ml ljudskog koagulacijskog faktora VIII i 75 IU/ml ljudskog von Willebrandovog faktora.

Vrijednost faktora VIII (IU – međunarodne jedinice) utvrđuje se kromogenim određivanjem prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka Immunate je  $70 \pm 30$  IU FVIII/mg proteina<sup>3</sup>. Vrijednost von Willebrandovog faktora (IU – međunarodne jedinice) utvrđuje se određivanjem ristocetinskog kofaktora (vWF:RCo) prema Europskoj farmakopeji.

Lijek je proizveden iz plazme ljudskih davatelja.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Natrij (9,8 mg po bočici).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli ili blijedo žuti prašak ili drobljiva krutina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s urođenim (hemofilija A) ili stečenim nedostatkom faktora VIII.

Prevenција i liječenje krvarenja ili krvarenja kod kirurških zahvata kod von Willebrandove bolesti (VWB) kada je liječenje samo s dezmpresinom (DDAVP) neučinkovito ili kontraindicirano.

<sup>1</sup> Vrijednost FVIII određena je prema međunarodnom standardu Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za koncentrate FVIII.

<sup>2</sup> Aktivnost ristocetinskog kofaktora ljudskog von Willebrandovog faktora određena je prema međunarodnom standardu Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za koncentrat von Willebrandovog faktora.

<sup>3</sup> Ne računajući stabilizator (albumin), najveća specifična aktivnost kod 1:1 omjera aktivnosti faktora VIII naprema antigenu von Willebrandovog faktora je 100 IU faktora VIII po mg proteina.

## 4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje se mora provoditi pod nadzorom liječnika koji ima iskustvo u liječenju poremećaja hemostaze.

### Nadzor liječenja

Tijekom ciklusa liječenja, savjetuje se redovito određivanje razine faktora VIII kako bi se mogla prilagoditi doza i učestalost ponavljanja infuzija. Osobito kod većih kirurških zahvata, nadomjesno liječenje se mora precizno nadgledati analizom koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi). Bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, postizanjem različitog poluvijeka i različitog obnavljanja (*recovery*). Doza temeljena na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu u pothranjenih ili pretilih bolesnika.

### Doziranje

#### *Doziranje kod hemofilije A*

Doza i trajanje nadomjesnog liječenja ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu te opsegu krvarenja kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za koncentrat za lijekove s faktorom VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili poželjno u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi). Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje po potrebi (*On demand treatment*):

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom saznanju da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za približno 2% u odnosu na normalnu aktivnost.

Potrebna doza određuje se korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Potrebne jedinice} = \text{tjelesna težina (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\%)} \text{ (IU/dl)} \times 0,5$$

Količina i učestalost primjene uvijek treba biti određena na temelju kliničke učinkovitosti u svakom pojedinom slučaju.

#### *Krvarenja i kirurgija*

U primjerima niže navedenih krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izraženo kao % od normalne ili u IU/dl) u odgovarajućem vremenskom razdoblju.

Sljedeća tablica može koristiti kao vodič za doziranje kod krvarenja i pri kirurškim zahvatima:

Stupanj krvarenja/ vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (kao % od normalne) (IU/dl)	Učestalost doziranja (sati)/ trajanje liječenja (dani)
<b>Krvarenje</b> Rano krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili krvarenje u usnoj šupljini	20-40	Ponavljati infuzije svakih 12 do 24 sata tijekom najmanje 1 dana, sve dok epizoda krvarenja (manifestira se kao bol) ne prestane ili ne dođe do zacjeljenja rane.

Jače krvarenje u zglobove, mišićno krvarenje ili hematoma	30-60	Ponavljati infuzije svakih 12 do 24 sata tijekom 3-4 dana ili više, sve do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život	60-100	Ponavljati infuzije svakih 8 do 24 sata sve do otklanjanja životne opasnosti.
<b>Kirurški zahvati</b>		
<i>Manji kirurški zahvati</i> uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata tijekom najmanje 1 dana, sve do zacjeljenja rane.
<i>Veći kirurški zahvati</i>	80-100 (prije i nakon operacije)	Ponavljati infuzije svakih 8 do 24 sata sve do zacjeljenja rane, a nakon toga nastaviti liječenje tijekom najmanje 7 narednih dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII između 30% i 60% (IU/dl).

U određenim uvjetima (npr. kod niskog titra inhibitora) može biti potrebno primijeniti i doze veće od onih izračunatih korištenjem formule.

#### *Dugotrajna profilaksa*

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u razmacima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, osobito u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći vremenski razmaci uzimanja ili veće doze.

#### *Doziranje kod von Willebrandove bolesti*

Nadomjesno liječenje lijekom Immunate u kontroli krvarenja treba slijediti smjernice dane za hemofiliju A.

Budući da Immunate sadrži relativno visoku količinu faktora VIII u odnosu na vWF, nadležni liječnik mora biti svjestan da kontinuirano liječenje može uzrokovati prekomjerni rast faktora VIII:C. Nakon 24-48 sati liječenja, kako bi se izbjegao prekomjerni porast u FVIII:C, potrebno je razmotriti smanjenje doze i/ili produljenje intervala doziranja ili uporabu lijeka s VWF koji sadrži niske razine FVIII.

#### *Pedijatrijska populacija*

Lijek se mora s oprezom koristiti u djece mlađe od 6 godina života, koja imaju ograničeno izlaganje faktorima VIII, budući da su klinički podaci za ovu skupinu bolesnika ograničeni.

Doziranje kod hemofilije A u djece i adolescenata u dobi < 18 godina života temelji se na tjelesnoj težini i stoga se općenito temelji na istim smjernicama kao za odrasle. Količina i učestalost primjene uvijek treba biti određena na temelju kliničke učinkovitosti u svakom pojedinom slučaju (vidjeti dio 4.4.). U nekim slučajevima, osobito u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći vremenski razmaci uzimanja ili veće doze.

#### Način primjene

Za intravensku primjenu.

Immunate je potrebno polagano primijeniti intravenski. Najveća brzina infuzije ne smije biti veća od 2 ml po minuti.

*Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

<p style="text-align: center;">H A L M E D 13 - 05 - 2024 O D O B R E N O</p>
---

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari 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 bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Preosjetljivost

Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa tijekom liječenja lijekom Immunate. Bolesnike je potrebno pomno nadzirati i pažljivo promatrati kako bi se uočili bilo koji simptomi tijekom razdoblja infuzije. Ako se jave simptomi preosjetljivosti, bolesnike je potrebno uputiti da odmah prekinu uzimati lijek i da se obrate svom liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti kao što su koprivnjača, generalizirana urtikarija, osip, navale crvenila, svrbež, edem (uključujući edem lica i očnog kapka), stezanje u prsima, piskanje, dispneja, bol u prsištu, tahikardija, hipotenzija i anafilaksija do alergijskog šoka. U slučaju šoka, potrebno je primijeniti važeće medicinske mjere za liječenje takvog stanja.

#### Bolesnici s hemofilijom A

##### *Inhibitori*

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (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 izloženosti faktorom VIII, a najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti ali se nastavlja tijekom života iako je rizik manje čest.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na 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 i inhibitora faktora VIII.

#### Bolesnici s von Willebrandovom bolešću

##### *Inhibitori*

Bolesnici s von Willebrandovom bolešću, osobito bolesnici grupe 3, mogu razviti neutralizirajuća antitijela (inhibitore) protiv von Willebrandovog faktora. Ako se ne dosegnu očekivane vWF:RCO razine aktivnosti u plazmi ili ako krvarenje nije moguće staviti pod kontrolu odgovarajućom dozom, mora se provesti odgovarajuće ispitivanje prisutnosti inhibitora von Willebrandovog faktora. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, nadomjesno liječenje von Willebrandovim faktorom može biti neučinkovito te je potrebno razmotriti druge opcije liječenja.

##### *Trombotski događaji*

Postoji rizik pojave trombotskih događaja, osobito u bolesnika s poznatim kliničkim ili laboratorijskim rizičnim faktorima. Stoga se bolesnike mora pratiti radi utvrđivanja ranih znakova tromboze. Mora se

provoditi profilaksa venske tromboembolije, sukladno važećim preporukama. Budući da Immunate sadrži relativno visoku količinu faktora VIII u odnosu na vWF, nadležni liječnik mora biti svjestan da kontinuirano liječenje može uzrokovati prekomjerni rast FVIII:C. Bolesnicima koji primaju Immunate moraju se mjeriti razine FVIII:C u plazmi kako bi se izbjeglo zadržavanje prekomjerne razine FVIII:C u plazmi, što može povećati rizik od trombotskih događaja.

#### Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim rizičnim faktorima, nadomjesno liječenje s FVIII može povećati kardiovaskularni rizik.

#### Sigurnost od prijenosa virusnih bolesti

Kako bi se spriječile infekcije koje nastaju zbog primjene lijekova koji su proizvedeni iz ljudske krvi ili plazme koriste se sljedeće standardne mjere: selekcija davatelja, probir individualnih donacija krvi i sakupljene plazme na specifične markere infekcije te primjena učinkovitih koraka u proizvodnji kojima se inaktiviraju/uklanjaju virusi. Unatoč navedenome, primjenom lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prijenosa infektivnih tvari. To se također odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i ostale patogene.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima protiv virusa s ovojnicom, kao što su virus ljudske imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV) te za virus hepatitisa A (HAV) bez ovojnice. Poduzete mjere mogu biti ograničeno učinkovite protiv virusa bez ovojnice poput parvovirusa B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna u trudnica (fetalna infekcija) te u pojedinaca s imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (npr. kod hemolitičke anemije).

U bolesnika koji redovito/ponavljano primaju koncentrate koagulacijskog faktora VIII/vWF dobivene iz ljudske plazme, potrebno je razmotriti odgovarajuće cijepljenje (hepatitis A i B).

Strogo je preporučeno da se svaki put kod primjene lijeka Immunate u bolesnika zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se uvijek mogla utvrditi veza između bolesnika i serije lijeka.

#### Hemoliza

Immunate sadrži izoaglutinine iz krvne grupe (anti-A i anti-B). U bolesnika koji imaju krvnu grupu A, B ili AB može nastupiti hemoliza nakon ponovljene primjene u kratkim vremenskim razmacima ili nakon primjene vrlo visokih doza.

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 9,8 mg natrija po bočici, što odgovara 0,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

#### Pedijatrijska populacija

Lijek se mora s oprezom koristiti u djece mlađe od 6 godina života, koja imaju ograničeno izlaganje faktorima VIII, budući da ne postoji dovoljno kliničkih podataka za ovu skupinu bolesnika.

Navedena upozorenja i mjere opreza pri primjeni jednako su primjenjivi za odrasle i pedijatrijsku populaciju.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

S lijekom Immunate nisu provedena ispitivanja interakcija. Nisu prijavljene interakcije lijeka Immunate s drugim lijekovima.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije u životinja s faktorom VIII/vWF. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, nije dostupno iskustvo o primjeni faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Stoga se Immunate smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to jasno indicirano.

Vidjeti dio 4.4. za informacije o infekciji parvovirusom B19.

Nisu utvrđeni učinci lijeka Immunate na plodnost.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Immunate ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

##### **Moguće nuspojave produkata faktora VIII dobivenih iz ljudske plazme:**

###### Sažetak sigurnosnog profila

Preosjetljivost ili alergijske reakcije koje mogu uključivati angioedem, pečenje i bockanje na mjestu davanja infuzije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, svrbež, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, dispneju, trnce, povraćanje, piskanje rijetko su opažene i mogu u nekim slučajevima prijeći u tešku anafilaksiju (uključujući šok). Bolesnike je potrebno upozoriti da se u slučaju pojave ovih simptoma odmah obrate liječniku (vidjeti dio 4.4.).

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući Immunate. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Djeca mogu **vrlo često** razviti inhibitore na faktor VIII ako nisu prethodno liječena lijekovima koji sadrže faktor VIII (također vidjeti dio 4.4.), a manje često ako su bolesnici prethodno liječeni (više od 150 dana) s lijekom koji sadrži faktor VIII.

Bolesnici s von Willebrandovom bolešću, osobito bolesnici grupe 3, mogu u vrlo rijetkim slučajevima razviti neutralizirajuća antitijela (inhibitore) protiv von Willebrandovog faktora. Posljedica prisutnosti takvih inhibitora bit će nedostatan klinički odgovor. Takva antitijela se mogu javiti u tijesnoj vezi s anafilaktičkim reakcijama. Stoga se bolesnike s anafilaktičkim reakcijama mora ispitati na prisutnost inhibitora. U svim tim slučajevima preporučuje se kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Hemoliza se može javiti nakon primjene visokih doza bolesnicima s krvnom grupom A, B ili AB.

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

##### **Nuspojave koje se temelje na izvješćima tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka Immunate u promet:**

###### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u donjoj tablici su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i preporučenom pojmu.

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 ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija	Nuspojava	Učestalost
----------------------	-----------	------------

<b>organskih sustava</b>		
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	manje često <sup>1</sup>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs) <sup>2</sup> vrlo često (PUPs) <sup>2</sup>
	koagulopatija	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	nemir	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	parestezija	nepoznato
	omaglica	nepoznato
	glavobolja	nepoznato
Poremećaji oka	konjunktivitis	nepoznato
Srčani poremećaji	tahikardija	nepoznato
	palpitacije	nepoznato
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	nepoznato
	navale crvenila	nepoznato
	bljedilo	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	nepoznato
	kašalj	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	nepoznato
	mučnina	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija	nepoznato
	osip (uključujući eritematozni i papularni osip)	nepoznato
	svrbež	nepoznato
	eritem	nepoznato
	hiperhidroza	nepoznato
	neurodermatitis	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu	nepoznato
	nelagoda u prsištu	nepoznato
	edem (uključujući periferni edem, te edem očnog kapka i lica)	nepoznato
	pireksija	nepoznato
	zimica	nepoznato
	reakcije na mjestu injekcije (uključujući pečenje)	nepoznato
	bol	nepoznato

<sup>1</sup>Jedna reakcija preosjetljivosti na 329 infuzija u jednom kliničkom ispitivanju provedenom na 5 bolesnika

<sup>2</sup>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*)

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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 nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

#### 4.9. Predoziranje

Nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja.

Mogu se pojaviti tromboembolijski događaji. Vidjeti dio 4.4.

<p style="text-align: center;">H A L M E D 13 - 05 - 2024 O D O B R E N O</p>
---



U bolesnika s krvnom grupom A, B ili AB može se pojaviti hemoliza. Vidjeti dio 4.4.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, faktori zgrušavanja krvi, von Willebrandov faktor i koagulacijski faktor VIII u kombinaciji. ATK oznaka: B02BD06.

#### Mehanizam djelovanja

Kompleks faktora VIII i von Willebrandovog faktora sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. Nakon infuzije bolesniku s hemofilijom, faktor VIII se veže na von Willebrandov faktor u krvnom optoku bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška. Hemofilija A je spolno vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine faktora VIII:C. Posljedice su obilna krvarenja u zglobove, mišiće i unutarnje organe, koja mogu nastati ili spontano ili kao rezultat slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnim liječenjem, razine faktora VIII u plazmi se povećavaju, što privremeno ispravlja pomanjkanje faktora VIII te smanjuje sklonost krvarenju.

Osim uz ulogu stabilizirajućeg proteina faktora VIII, von Willebrandov faktor (vWF) posreduje i u adheziji trombocita na mjesta ozljede krvne žile te igra ulogu u agregaciji trombocita.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

Svi farmakokinetički parametri za Immunate mjereni su u bolesnika s teškom hemofilijom A (razina faktora VIII  $\leq 1\%$ ). Analiza uzoraka plazme provedena je u središnjem laboratoriju korištenjem kromogenog ispitivanja faktora VIII. Farmakokinetički parametri dobiveni iz unakrsnog ispitivanja lijeka Immunate u 18 prethodno liječenih bolesnika starijih od 12 godina života navedeni su u niže navedenoj tablici.

Sažetak farmakokinetičkih parametara za lijek Immunate za 18 bolesnika s teškom hemofilijom A (doza = 50 IU/kg):

Parametar	Srednja vrijednost	SD	Medijalna vrijednost	90% CI
AUC <sub>0-∞</sub> ([IUxh]/ml)	12,2	3,1	12,4	11,1 do 13,2
C <sub>max</sub> (IU/ml)	1,0	0,3	0,9	0,8 do 1,0
T <sub>max</sub> (h)	0,3	0,1	0,3	0,3 do 0,3
Terminalni poluvijek (h)	12,7	3,2	12,2	10,8 do 15,3
Klirens (ml/h)	283	146	232	199 do 254
Srednje vrijeme zadržavanja (h)	15,3	3,6	15,3	12,1 do 17,2
V <sub>ss</sub> (ml)	4166	2021	3613	2815 do 4034
Porast obnavljanja ( <i>recovery</i> ) ([IU/ml]/[IU/kg])	0,020	0,006	0,019	0,016 do 0,020

Vršne koncentracije VWF faktora u plazmi uobičajno se postižu odmah nakon infuzije.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ljudski koagulacijski faktor VIII koji se nalazi u lijeku Immunate normalni je sastojak ljudske plazme i djeluje poput endogenog faktora VIII.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne tolerancije i imunogenosti.



## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### Prašak

ljudski albumin  
glicin  
natrijev klorid  
natrijev citrat  
lizinklorid  
kalcijev klorid

#### Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Smiju se koristiti samo priloženi setovi za infuziju, jer može doći do neuspjeha liječenja uslijed adsorpcije ljudskog koagulacijskog faktora VIII/von Willebrandovog faktora na unutarnje površine drugih infuzijskih setova.

### 6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je do 3 sata na sobnoj temperaturi. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah, osim ako način rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije (kontrolirani i validirani aseptički uvjeti). Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja u primjeni odgovornost su korisnika. Rekonstituirani lijek se ne smije vratiti u hladnjak.

Unutar roka valjanosti, lijek se može jednokratno čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) najdulje do 6 mjeseci. Ovo razdoblje čuvanja mora se zabilježiti na kutiju lijeka. Nakon završetka ovog razdoblja, lijek se ne smije vratiti u hladnjak te se mora ili upotrijebiti odmah ili na prikladan način zbrinuti u otpad.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak i otapalo nalaze se u jednodoznim staklenim bočicama, EP (prašak: staklo hidrolitičkog tipa II; otapalo: staklo hidrolitičkog tipa I) koje su zatvorene čepovima od butilne gume, EP.

Svako pakiranje sadrži:

1 bočicu Immunate 500 IU FVIII/375 IU vWF

1 bočicu sa steriliziranom vodom za injekcije (5 ml)

1 set za prijenos i filtriranje

1 štrcaljku za jednokratnu uporabu (5 ml)

1 iglu za jednokratnu uporabu  
1 set za infuziju s krilcima

Veličina pakiranja: 1 x 500 IU FVIII/375 IU vWF

## 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za rekonstituciju se smije koristiti samo priloženi set. Immunate se mora rekonstituirati neposredno prije same primjene jer lijek ne sadrži konzervanse.

Prije i nakon infuzije lijeka Immunate savjetuje se isprati uvedene sustave za intravensku primjenu fiziološkom otopinom.

### Rekonstitucija praška:

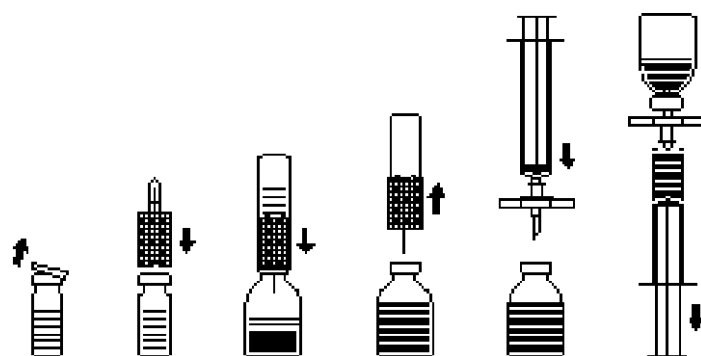
Koristite aseptički postupak!

1. Zagrijte neotvorenu bočicu s otapalom (sterilizirana voda za injekcije) na sobnu temperaturu (najviše 37°C).
2. Uklonite zaštitne kapice s bočica u kojima su prašak i otapalo (sl. A) te na objema očistite gumene čepove.
3. Udubljeni rub seta za prijenos utisnite u bočicu s otapalom (sl. B).
4. Uklonite zaštitni pokrov s drugog kraja seta za prijenos pazeći da ne dodirnete oslobođeni kraj.
5. Bočicu s otapalom na koju je postavljen set za prijenos okrenite naopako iznad bočice s praškom i zabodite slobodnu iglu kroz gumeni čep bočice s praškom (sl. C). Otapalo će zbog vakuuma prijeći u bočicu s praškom.
6. Nakon približno jedne minute, razdvojite bočice tako da set za prijenos s pričvršćenom bočicom u kojoj se nalazilo otapalo izvučete iz bočice s praškom (sl. D). Budući da se lijek lako otapa, dovoljno ga je lagano promiješati ako će biti potrebno. **NE TRESITE SADRŽAJ BOČICE. NE OKREĆITE BOČICU S OTOPINOM DOK SVE NIJE SPREMNO ZA IZVLAČENJE SADRŽAJA.**
7. Prije primjene nužno je vizualno pregledati rekonstituiranu otopinu na postojanje vidljivih čestica i promjenu boje. Otopina mora biti bistra ili blago opalescentna. Međutim, čak i pri strogo pridržavanju uputa za rekonstituciju, može se povremeno uočiti nekoliko sitnih čestica. Priloženi set za filtriranje će ukloniti te čestice i time se neće smanjiti vrijednost djelatne tvari navedene na pakiranju. Otopine rekonstituiranog lijeka koje su zamućene ili imaju talog ne smiju se upotrijebiti.

### Primjena:

Koristite aseptički postupak!

1. Da se spriječi unos čestica gume poteklih od čepa s otopljenim lijekom (opasnost od mikroembolije), koristite za izvlačenje otopljenog lijeka priloženi set za filtriranje. Kako biste izvukli otopljeni sadržaj, namjestite set za filtriranje na priloženu štrcaljku za jednokratnu uporabu te ga ubodite kroz gumeni čep (sl. E).
2. Nakratko odvojite štrcaljku od seta za filtriranje. Zrak će ući u bočicu s otopinom te će pjena nestati. Nakon toga uvucite otopinu u štrcaljku kroz set za filtriranje (sl. F).
3. Odvojite štrcaljku od seta za filtriranje te polagano primijenite otopinu intravenski (najveća brzina davanja: 2 ml po minuti) putem priloženog seta za infuziju s krilcima (ili priložene igle za jednokratnu uporabu).



sl. A

sl. B

sl. C

sl. D

sl. E

sl. F

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1221 Beč  
Austrija

## 8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-927359696

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08.10.1998.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 30.09.2015.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. svibnja 2024.