CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EMOCLOT, 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji
EMOCLOT, 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ludzki VIII czynnik krzepnięcia krwi.

Każda fiolka zawiera nominalnie po 500 j.m. lub po 1000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII. Po rekonstytucji w załączonym rozpuszczalniku, EMOCLOT zawiera w przybliżeniu 500 j.m. w 10 ml lub 1000 j.m. w 10 ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII.
Produkt leczniczy EMOCLOT jest dostarczany jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, zawierający nominalnie:

	EMOCLOT 500 j.m.	EMOCLOT 1000 j.m.
Ludzki VIII czynnik krzepnięcia krwi	500 j.m./fiolka	1000 j.m./fiolka
Ludzki VIII czynnik krzepnięcia krwi po rekonstytucji w wodzie do wstrzykiwań	50 j.m./ml (500 j.m./10 ml)	100 j.m./ml (1000 j.m./10 ml)
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań	10 ml	10 ml

Moc produktu (j.m.) została określona metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską.

Aktywność swoista produktu leczniczego EMOCLOT wynosi około 80 j.m./mg białka.

Wytworzony z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.

Ten produkt leczniczy zawiera:
ludzki czynnik von Willebranda: aktywność kofaktora rystocetyny (RCO) nie mniej niż 10 j.m./ml dla wielkości 500 j.m./10 ml oraz nie mniej niż 20 j.m./ml dla wielkości 1000 j.m./10 ml

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Ten produkt leczniczy zawiera do 41 mg sodu na fiolkę 10 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

Produkt jest białym lub jasnożółtym higroskopijnym proszkiem lub kruchą masą.
Rozpuszczalnik jest przezroczystym bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).
Leczenie krwawień u chorych z nabytym niedoborem czynnika VIII.
Leczenie chorych na hemofilię z przeciwciałami przeciw czynnikowi VIII (inhibitory: patrz także punkt 4.4).

Ten produkt nie zawiera farmakologicznie skutecznej ilości czynnika von Willebranda, dlatego nie jest wskazany w leczeniu choroby von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Monitorowanie leczenia
W czasie leczenia należy ocenić właściwy poziom czynnika VIII w celu dostosowania dawkowania i częstości powtarzania infuzji. Odpowiedź na czynnik VIII, u poszczególnych pacjentów może się różnić okresem półtrwania i poziomami odzysku. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

Szczególnie w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez oznaczanie krzepnięcia (aktywności czynnika VIII w osoczu) w celu określenia dokładnego dawkowania i częstości infuzji.

W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia *in vitro* opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) stosowanego do oznaczenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika aPTT jak i wzorzec odniesienia używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu. Mogą również występować znaczne różnice między wynikami jednostopniowego testu krzepnięcia opartego na aPTT a wynikami testu chromogennego wykonywanego zgodnie z Farmakopeą Europejską. Jest to szczególnie ważne w przypadku zmiany laboratorium i (lub) odczynników stosowanych w teście**.**

Dawkowanie
Dawkowanie i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od miejsca i rozległości krwawienia i od stanu klinicznego pacjenta.

Liczba jednostek podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.) odpowiadających aktualnym standardom WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażona albo procentowo (w stosunku do normalnego ludzkiego osocza), albo w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do standardów międzynarodowych dla czynnika VIII w osoczu).
Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII jest równoważna ilości czynnika VIII obecnego w 1 ml osocza zdrowej osoby.

Leczenie na żądanie
Obliczanie wymaganego dawkowania czynnika VIII jest oparte na danych empirycznych dowodzących, że 1 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5% do 2%.

Wymagane dawkowanie określane jest według następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała [kg] x pożądany wzrost aktywności czynnika VIII [%] [j.m./dl] x 0,4

Podczas ustalania wymaganej dawki i częstości podawania należy zawsze kierować się skutecznością kliniczną w indywidualnym przypadku.

W następujących przypadkach krwawień, aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie nie powinna spadać poniżej podanej wartości w osoczu (w % normy lub j.m./dl). Poniższa tabela może stanowić podstawę dawkowania w epizodach krwawienia i zabiegach chirurgicznych:

Nasilenie krwawienia /Rodzaj zabiegu chirurgicznego	**Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)**	**Częstość dawkowania (godziny)/ Czas leczenia (dni)**
Krwawienia:		
Wczesny wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać infuzje co 12 do 24 godzin przez co najmniej 1 dzień, do ustąpienia krwawienia ocenianego przez ustąpienie bólu lub zagojenia rany.
Bardziej nasilony wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać co 12-24 godziny przez 3-4 dni lub dłużej do ustąpienia bólu lub ostrej niesprawności.
Krwawienia zagrażające życiu	60 - 100	Powtarzać infuzje co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
Drobne zabiegi chirurgiczne, w tym ekstrakcja zęba	30 – 60	Powtarzać infuzje co 24 godziny przez przynajmniej 1 dzień, do zagojenia.
Poważne zabiegi chirurgiczne	80 – 100 (przed i po operacji)	Powtarzać infuzje co 8 do 24 godzin aż do zagojenia ran, następnie przez co najmniej 7 dni w celu utrzymania aktywności czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (30 j.m./dl - 60 j.m./dl).

Profilaktyka
W długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, stosuje się zwykle dawki od 20 do 40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała podawane w odstępach co 2 do 3 dni.
W pewnych przypadkach, a zwłaszcza u młodszych pacjentów, może być konieczne podawanie produktu w krótszych odstępach czasu lub w większych dawkach.

Dzieci i młodzież
EMOCLOT nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 12 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.
Dostępne dane podano w punkcie 5.1, jednak nie można ustalić zaleceń dawkowania. Dawkowanie u młodzieży (12-18 lat) w każdym wskazaniu oblicza się na podstawie masy ciała.

Sposób podawania
Podawać dożylnie w iniekcji lub powolnej infuzji.

W przypadku iniekcji dożylnej, zaleca się przestrzegać czasu trwania podawania od 3 do 5 minut, sprawdzając częstość tętna pacjenta i przerywając podawanie lub zmniejszając szybkość wlewu, jeżeli częstość tętna wzrasta.

Szybkość infuzji należy określać dla każdego pacjenta indywidualnie.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu usprawnienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zanotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość
Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego związanych z produktem EMOCLOT.
Produkt zawiera śladowe ilości ludzkich białek innych niż czynnik VIII. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości natychmiast przerwał stosowanie produktu i skontaktował się z lekarzem. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie, oraz reakcja anafilaktyczna.
W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy postępować według wytycznych leczenia wstrząsu.

Ważna informacja o substancjach pomocniczych w produkcie EMOCLOT
Ten produkt leczniczy zawiera do 41 mg sodu na fiolkę 10 ml, co odpowiada 2,05% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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

Znaczenie kliniczne wytworzonego inhibitora będzie zależeć od jego miana, przy czym inhibitory o małym mianie stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o dużym mianie.

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe
U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększać ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Powikłania związane z podaniem przez cewnik
W przypadku potrzeby użycia urządzenia do podania do żyły centralnej należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z jego zastosowaniem, w tym miejscowego zakażenia, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Bezpieczeństwo wirusowe
Standardowe środki zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza, obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji i puli osocza w kierunku swoistych markerów zakażeń i włączenie w proces wytwarzania skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów.

Jednakże nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych przez produkt leczniczy przygotowany z ludzkiej krwi lub osocza. Odnosi się to również do nieznanych lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów.

Uważa się, że stosowane środki zapobiegawcze są skuteczne w stosunku do wirusów osłonkowych , takich jak wirus nabytego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenie wątroby typu C (HCV) oraz bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV). Środki te mogą mieć ograniczoną skuteczność przeciwko wirusom bezotoczkowym, takim jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być szkodliwe dla kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i dla pacjentów z niedoborem odporności lub zwiększonym wytwarzaniem czerwonych krwinek (np. z anemią hemolityczną).

U pacjentów otrzymujących regularnie lub w sposób powtarzany czynnik VIII pochodzący z osocza, należy rozważyć odpowiednie szczepienia (przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B).

Zdecydowanie zaleca się, aby za każdym razem, kiedy podaje się pacjentowi EMOCLOT, zapisać nazwę i numer serii produktu w celu ustalenia w przyszłości jaką serię produktu pacjent otrzymał.

Dzieci i młodzież
Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Dzieci i młodzież
Brak specjalnych danych dotyczących populacji pediatrycznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań wpływu czynnika VIII na reprodukcję zwierząt. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń ze stosowaniem czynnika VIII u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Dlatego, czynnik VIII może być stosowany w czasie ciąży i laktacji tylko w przypadku ścisłych wskazań.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

EMOCLOT nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W rzadkich przypadkach obserwowano nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłującego bólu w miejscu podania, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, niedociśnienie, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, parestezje, wymioty, świszczący oddech), w niektórych przypadkach mogą prowadzić one do ciężkich reakcji anafilaktycznych (w tym wstrząsu). Obserwowano także gorączkę.

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych
Tabela poniżej jest zgodna z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA i preferowanej terminologii. W tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych wszystkich produktów leczniczych zawierających czynnik VIII oraz po wprowadzeniu do obrotu produktu ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII należącego do systemu nadzoru bezpieczeństwa stosowania firmy Kedrion S.p.A..

Częstość określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działania niepożądane**	**Częstość**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL)* Bardzo często (PUN)*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Nieznana
	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Wstrząs anafilaktyczny	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Nieznana
	Letarg	Nieznana
	Parestezje	Nieznana
Zaburzenia serca	Tachykardia	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy	Nieznana
	Niedociśnienie	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Świszczący oddech	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Nieznana
	Wymioty	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
	Pokrzywka	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Nieznana
	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	Nieznana
	Dreszcze	Nieznana
	Hipertermia	Nieznana
	Ból w miejscu infuzji	Nieznana

	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Gorączka	Nieznana
Badania diagnostyczne	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw czynnikowi VIII	Nieznana

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

Dzieci i młodzież
Nie ma specjalnych danych dotyczących populacji pediatrycznej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa,
tel: 22 4921301
faks: 22 4921309
Strona internetowa: https://smz2.ezdrowie.gov.pl/
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono objawów przedawkowania ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII
Kod ATC: B 02 BD 02

Czynnik krzepnięcia VIII/ kompleks czynnika von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (FVIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Po podaniu pacjentowi choremu na hemofilię, czynnik VIII wiąże czynnik von Willebranda w krwi krążącej.
Czynnik VIII działa jako kofaktor czynnika IX przyspieszając konwersję czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X konwertuje protrombinę w trombinę. Trombina następnie przekształca fibrynogen w fibrynę i powstaje skrzep. Hemofilia A jest związaną z płcią, wrodzoną chorobą krzepnięcia krwi związaną ze zmniejszonym stężeniem czynnika VIII:C, co powoduje nadmierne krwawienie do stawów, mięśni lub organów wewnętrznych, samoistnie lub w wyniku urazu. Leczenie substytucyjne zwiększa stężenie czynnika VIII umożliwiając czasową poprawę niedoboru czynnika VIII oraz zmniejszenie tendencji do krwawienia.

Należy zwrócić uwagę, że roczny wskaźnik krwawień (ABR, ang. *Annualized Bleeding Rate*) nie jest porównywalny między różnymi koncentratami czynników i między różnymi badaniami klinicznymi.

Czynnik von Willebranda, oprócz roli ochronnej czynnika VIII, pośredniczy w adhezji płytek krwi do miejsc urazów naczyniowych i wpływa na agregację płytek.

Dziesięciu pacjentów z ciężką hemofilią A (mediana wieku 15 lat, zakres 5–51 lat) z wysokim mianem inhibitora, objętych rejestrem PROFIT prowadzonym przez Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), było leczonych produktem EMOCLOT w celu eliminacji inhibitora za pomocą indukcji tolerancji immunologicznej (ITI). Ośmiu z 10 pacjentów otrzymało EMOCLOT jako ITI pierwszego rzutu, a dwóm poddano EMOCLOT jako ITI na ratunek po poprzedniej nieudanej próbie z innym koncentratem czynnika VIII. Pięciu pacjentów było leczonych wg schematu dobowych średnich/dużych dawek (100/200 j.m./kg/dobę), a 5 było leczonych co drugi dzień lub 3 razy w tygodniu zmiennymi dawkami (50-150 j.m./kg). Całkowitą lub częściową odpowiedź, utrzymującą się po średnim okresie obserwacji wynoszącym 9 lat, uzyskano w 50% przypadków. U 4 pacjentów osiągnięto bardzo dobry wynik, średni czas eliminacji inhibitora wynosił u nich 26 miesięcy.

Dodatkowo, doświadczenie dotyczące 11 pacjentów (średni wiek 17 lat) z wysokim mianem inhibitora, którym poddawano produkt EMOCLOT w celu ITI wykazało, że ITI była skuteczna u 9/11 pacjentów (82%), z całkowitą eliminacją inhibitora u 4 (36%) i częściowym działaniu u 5 (45%).

Dzieci i młodzież
251 dzieciom w wieku poniżej 6 lat, wolnym od inhibitorów, bez uprzedniej lub minimalnej ekspozycji na czynnik VIII, podawano czynnik VIII z osocza ludzkiego (N=125) lub czynnik VIII rekombinowany (N=126) w kontrolowanym, randomizowanym badaniu (SIPPET) w celu oszacowania częstości występowania inhibitorów wśród pacjentów leczonych czynnikiem VIII osoczowym lub rekombinowanym. Spośród 125 pacjentów leczonych czynnikiem VIII z osocza ludzkiego, 61 było leczonych produktem EMOCLOT na żądanie lub w profilaktyce. 34 z 61 pacjentów otrzymało leczenie na żądanie, 5 profilaktycznie wg standardowego schematu (3 infuzje w tygodniu), 15 zmodyfikowaną profilaktykę (2 infuzje w tygodniu), a 7 wg różnych schematów leczenia.
Ogółem, częstość występowania wszystkich inhibitorów w badaniu SIPPET wyniosła 26,8% (95% przedział ufności [CI], 18,4 do 35,2) po podaniu czynnika VIII z osocza ludzkiego oraz 44,5% (95% CI, 34,7 do 54,3) po podaniu czynnika VIII rekombinowanego. Dane wytworzenia inhibitorów w podgrupach pacjentów leczonych pojedynczymi produktami czynnika VIII w badaniu nie zostały ujawnione i dlatego nie są dostępne dla produktu Emoclot.

Analiza post-hoc, mająca na celu ocenę rocznego wskaźnika krwawień (ABR) tylko u pacjentów leczonych produktem EMOCLOT, wykazała ABR wynoszącą 4,2 (342 epizody) u pacjentów stosujących terapię na żądanie, 7,5 (25 epizodów) u pacjentów poddanych standardowej profilaktyce (na 25 epizodów krwawienia odnotowanych w tej grupie, 24 wystąpiło u 1 pacjenta; co wykluczyło go z analizy, ABR spadło do 0,24), 5,8 (92 epizody) u pacjentów poddanych zmodyfikowanej profilaktyce oraz 5,9 (60 epizodów) u pacjentów leczonych wg różnych schematów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wstrzyknięciu produktu, około 2/3 do 3/4 podanego czynnika VIII pozostaje w krążeniu. Aktywność czynnika VIII osiągana w osoczu wynosi od 80 do 120% przewidywanej aktywności. Aktywność czynnika VIII w osoczu zmniejsza się dwufazowo.
W początkowej fazie czynnik ulega dystrybucji pomiędzy krążącą krwią i przestrzenią pozanaczyniową (płyny ustrojowe) z półokresem eliminacji z osocza wynoszącym 3-6 godzin.
W następnej, wolniejszej fazie (która prawdopodobnie odzwierciedla zużywanie czynnika VIII), półokres wynosi od 8 do 20 godzin, średnio 12 godzin. Ten ostatni wydaje się odpowiadać rzeczywistemu biologicznemu czasowi półtrwania.

Właściwości farmakokinetyczne produktu EMOCLOT oceniano podczas badania klinicznego „Ocena skuteczności farmakokinetycznej i klinicznej koncentratu czynnika VIII, (EMOCLOT) u pacjentów z hemofilią A” (kod badania KB030), z udziałem 15 pacjentów z ciężką hemofilią A (z poziomem czynnika VIII <1). Parametry PK obliczono na podstawie dwóch pojedynczych infuzji (w dawce 25 j.m./kg mc.) wykonanych w odstępie 3-6 miesięcy. W okresie między dwiema infuzjami pacjenci

byli leczeni produktem EMOCLOT zgodnie z ich ustalonym schematem terapeutycznym (leczenie na żądanie lub profilaktyka).
Średnie wartości parametrów PK produktu EMOCLOT oceniane podczas badania podano w poniższej tabeli.

	Pierwsza infuzja		Druga infuzja	
	Bez odjęcia wartości wyjściowej	Z odjęciem wartości wyjściowej	Bez odjęcia wartości wyjściowej	Z odjęciem wartości wyjściowej
AUC_{0-t} (j.m.·ml^{-1}·h)	10,94	9,96	10,75	8,95
$AUC_{0-\infty}$ (j.m.·ml^{-1}·h)	13,08	11,22	12,07	9,89
Cl_{tot} (ml·h^{-1}·kg^{-1})	2,63	2,89	2,51	2,99
Odzysk przyrostowy (%)	2,688		2,671	
$t_{1/2}\alpha$ (h)	0,543		0,768	
$t_{1/2}\beta$ (h)	12,05		15,16	

Dzieci i młodzież
Chociaż nie ma specjalnych danych dotyczących populacji pediatrycznej, to kilka opublikowanych wyników badań farmakokinetycznych nie wykazało większych różnic między dorosłymi a dziećmi cierpiącymi na to samo schorzenie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ludzki VIII czynnik krzepnięcia krwi (koncentrat) jest normalnym składnikiem ludzkiego osocza i jego aktywność jest taka sama jak endogennego czynnika VIII.
Badanie toksyczności dawki pojedynczej jest bezzasadne, bowiem większe dawki wywołują efekt przeciążenia.
Badanie toksyczności powtarzanych dawek na zwierzętach nie jest praktycznie stosowane ze względu na interferencje z tworzącymi się przeciwciałami na obce gatunkowo białko. Nawet kilka razy większe dawki od sugerowanych na kg masy ciała człowieka nie wykazują toksycznego działania u zwierząt doświadczalnych.
Kliniczne badania nie wykazują onkogennego lub mutagennego działania ludzkiego czynnika krzepnięcia krwi VIII pochodzącego z osocza, dlatego doświadczenia, szczególnie na innych gatunkach nie wydają się konieczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Sodu cytrynian
Sodu chlorek
Glicyna
Wapnia chlorek

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ze względu na brak badań zgodności.

Należy używać wyłącznie załączonych zestawów do wstrzykiwań lub infuzji, ponieważ adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów do wstrzykiwań lub infuzji może być przyczyną niepowodzenia terapeutycznego.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Po rekonstytucji produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przed użyciem i w czasie okresu ważności produktu, fiolka z proszkiem może być przechowywana w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 25°C, maksymalnie przez 6 kolejnych miesięcy. Po tym czasie produkt należy usunąć. W żadnym przypadku, nie można produktu ponownie wstawić do lodówki, jeśli był przechowywany w temperaturze pokojowej.
Na opakowaniu zewnętrznym (pudełku) należy zapisać początkową datę przechowywania w temperaturze pokojowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające: jedną fiolkę z proszkiem ze szkła typu I, z korkiem z elastomeru, jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem ze szkła typu I, z korkiem z elastomeru, jałowy zestaw do sporządzania roztworu i podania składający się z urządzenia do rekonstytucji, strzykawki jednorazowego użytku i igły motylkowej z rurką PCV.

EMOCLOT, 500 j.m./10 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji
1 fiolka z proszkiem + 1 fiolka z rozpuszczalnikiem + zestaw do sporządzania roztworu i podania.

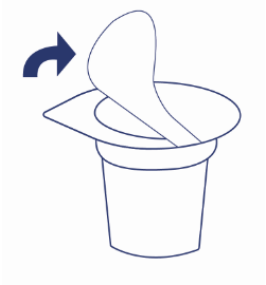
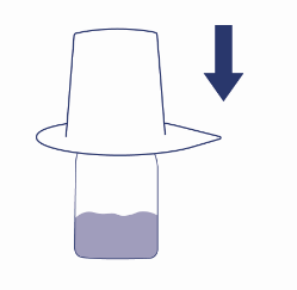
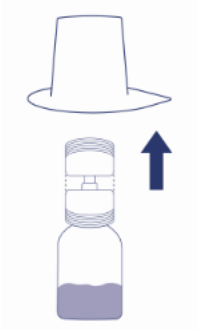
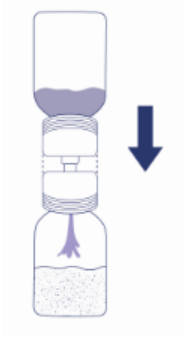
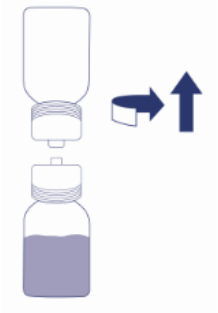
EMOCLOT, 1000 j.m./10 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji
1 fiolka z proszkiem + 1 fiolka z rozpuszczalnikiem + zestaw do sporządzania roztworu i podania.

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

<u>Przygotowanie roztworu:</u>
1. doprowadzić fiolkę z proszkiem i fiolkę z rozpuszczalnikiem do temperatury pokojowej;
2. należy utrzymać temperaturę pokojową przez cały proces rekonstytucji (maksymalnie przez 10 minut);
3. zdjąć ochronne wieczka z fiolki z proszkiem i z fiolki z rozpuszczalnikiem;
4. oczyścić alkoholem powierzchnię korka na obu fiolkach;
5. otworzyć opakowanie materiału medycznego do rekonstytucji usuwając pokrywkę ostrożnie, aby nie dotknąć urządzenia wewnątrz opakowania (ryc. A);
6. nie wyjmować urządzenia z opakowania;
7. odwrócić opakowanie z urządzeniem do góry dnem i wbić plastykowe ostrze przez korek do fiolki z rozpuszczalnikiem do połączenia niebieskiej części urządzenia z fiolką rozpuszczalnika (ryc. B);
8. trzymając za brzeg opakowania zsunąć je z urządzenia bez jego dotykania (ryc. C);
9. upewnić się, że fiolka z proszkiem jest ustawiona na bezpiecznej powierzchni, odwrócić połączone urządzenie i fiolkę z rozpuszczalnikiem tak, aby fiolka znalazła się na górze; nacisnąć przezroczysty/biały adapter na korku fiolki z proszkiem, aby plastykowe ostrze przeszło przez korek; rozpuszczalnik automatycznie spłynie do fiolki z proszkiem (ryc. D);

10. po wpłynięciu rozpuszczalnika, odkręcić niebieską część urządzenia do rekonstytucji z zamocowaną fiolką z rozpuszczalnikiem i usunąć je (ryc. E);
11. zamieszać delikatnie obracając fiolką, do całkowitego rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać energicznie, unikać spienienia roztworu (ryc. F);

Należy upewnić się, że proszek rozpuścił się całkowicie, w przeciwnym wypadku nastąpi utrata właściwości produktu.

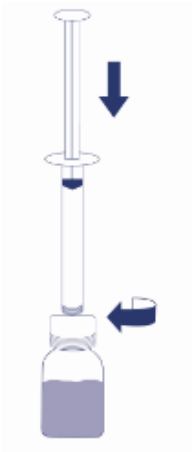
Fig. A 	***Fig. B*** 
Fig. C 	***Fig. D*** 
Fig. E 	***Fig. F***

<u>Podanie roztworu</u>

Po rekonstytucji roztwór może zawierać kilka małych płatków lub cząstek.
Przed podaniem odtworzony produkt należy sprawdzić wizualnie na obecność cząstek stałych lub odbarwienia. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący. Nie należy stosować roztworów mętnych lub zawierających osad.

1. Wypełnić strzykawkę powietrzem odciągając tłok strzykawki, połączyć strzykawkę z urządzeniem i naciskając tłok strzykawki wprowadzić powietrze do fiolki z rozpuszczonym roztworem (ryc. G);

2. trzymając tłok strzykawki nieruchomo, odwrócić fiolkę i strzykawkę tak, żeby fiolka zawierająca roztwór po rekonstytucji była na górze, powoli odciągając tłok wciągnąć roztwór do strzykawki (ryc. H);
3. odłączyć strzykawkę przekręcając ją w przeciwną stroną do ruchu wskazówek zegara;
4. sprawdzić roztwór w strzykawce, który powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący i bez cząstek;
5. połączyć igłę motylkową ze strzykawką i podawać w infuzji lub powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Fig. G	*Fig. H*
	

Po otwarciu fiolek zawartość powinna zostać użyta natychmiast.
Po rozpuszczeniu i napełnieniu strzykawki produkt powinien być użyty natychmiast.

Zawartość fiolki powinna być zastosowana do jednego podania produktu.
Nie stosować po wygaśnięciu terminu ważności podanego na opakowaniu.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EMOCLOT, 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji: 9893
EMOCLOT, 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji: 9894

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marzec 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 październik 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2026