

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INNOVATE 1000 j.m., 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt leczniczy INNOVATE 1000 j.m. występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i zawiera nominalnie 1000 j.m. ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi na fiolkę.

Po rekonstytucji w 10 ml załączonego rozpuszczalnika produkt leczniczy INNOVATE 1000 j.m. zawiera około 100 j.m./ ml (1000 j.m./ 10 ml) ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi.

Moc (j.m) została określona przy pomocy metody chromogennej zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu leczniczego INNOVATE 1000 j.m. wynosi około 100 j.m./mg białka.

Produkt leczniczy zawiera czynnik von Willebranda.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka epizodów krwotocznych u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia).

INNOVATE 1000 j.m. nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach skutecznych farmakologicznie, zatem nie jest wskazany w chorobie von Willebranda.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

##### **Dawkowanie**

Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej zależą od stopnia ciężkości niedoboru VIII czynnika krzepnięcia, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Liczba podawanych pacjentowi jednostek VIII czynnika wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnych standardów WHO dla produktów VIII czynnika krzepnięcia. Aktywność VIII czynnika krzepnięcia w osoczu jest wyrażana jako wartość % (w odniesieniu do osocza ludzkiego) lub w j.m. (w odniesieniu do międzynarodowych standardów zawartości VIII czynnika krzepnięcia w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności VIII czynnika krzepnięcia jest równa aktywności VIII czynnika krzepnięcia zawartego w 1 ml osocza ludzkiego.

Przeliczanie wymaganego dawkowania VIII czynnika krzepnięcia opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. VIII czynnika krzepnięcia na kg masy ciała zwiększa aktywność VIII osoczonego czynnika o około 2% zwykłej aktywności (2 j.m./dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest przy użyciu następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu VIII czynnika (% lub j.m./dl) x 0,5

Dawka produktu oraz częstotliwość jego podawania powinna zawsze być indywidualnie dobrana w zależności od skuteczności klinicznej u poszczególnych pacjentów.

W razie wystąpienia następujących przypadków krwawienia, aktywność VIII czynnika krzepnięcia nie powinna spaść poniżej podanych wartości dla aktywności w osoczu (w % wartości prawidłowych lub j.m./dl) w odpowiadającym okresie czasu. Poniższa tabela przedstawia możliwe dawkowanie w przypadkach krwawień i przy zabiegach chirurgicznych:

Stopień krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom aktywności VIII czynnika w osoczu (% lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny) / czas trwania leczenia (dni)
<b>Krwawienie</b>		
Niewielki wylew do stawów, krwawienie do mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać podanie co 12 do 24 godzin. Co najmniej przez 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia ocenianego przez ustąpienie bólu lub wyleczenia.
Bardziej nasilony wylew do stawów, krwawienie do mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać podanie co 12-24 godziny przez 3-4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji.
Krwotoki zagrażające życiu	60-100	Powtarzać podanie co 8 do 24 godzin, do czasu ustąpienia zagrożenia.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Niewielkie</i> łącznie z ekstrakcją zęba	30-60	Co 24 godziny, co najmniej przez 1 dzień, do czasu wyleczenia.
<i>Poważne</i>	80-100 (przed- i pooperacyjnie)	Powtarzać podanie co 8-24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany, następnie przez co najmniej 7 dni do uzyskania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności VIII czynnika.

Podczas leczenia wskazane jest określenie docelowej aktywności VIII czynnika krzepnięcia w celu ustalenia częstości podawania powtarzanych infuzji. Szczególnie w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziomu aktywności VIII czynnika krzepnięcia w osoczu). Poszczególni pacjenci mogą różnie reagować na podawany VIII czynnik krzepnięcia, którego poziomy odzysku *in vivo* oraz okresy półtrwania mogą się różnić.

W długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na ciężką postać hemofilii typu A, podaje się od 20 do 40 j.m. VIII czynnika krzepnięcia na kilogram masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. W niektórych przypadkach, w szczególności u pacjentów w młodym wieku, możliwe jest częstsze podawanie tego czynnika lub zastosowanie większych dawek.

Nie ma wystarczających danych, aby zalecać stosowanie produktu leczniczego INNOVATE 1000 j.m. u dzieci poniżej 6. roku życia.

Pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem wytworzenia inhibitorów VIII czynnika. W przypadku gdy oczekiwany poziom aktywności VIII czynnika w osoczu nie zostanie osiągnięty lub gdy krwawienie nie zostanie opanowane po podaniu odpowiedniej dawki, należy przeprowadzić testy w kierunku obecności inhibitorów VIII czynnika krzepnięcia. U pacjentów z wysokim mianem inhibitora, leczenie z użyciem VIII czynnika krzepnięcia może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone przez lekarzy posiadających doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią. Patrz również punkt 4.4.

### **Sposób podawania**

Przed podaniem produktu leczniczego należy poddać rekonstytucji jak opisano w punkcie 6.6. Produkt należy podawać dożylnie i tylko w dawce jednorazowej. Szybkość podawania nie powinna przekraczać 4 ml/minutę.

### **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**

Podobnie, jak w przypadku każdego produktu zawierającego białko, podawanego drogą dożylną, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Pacjenci powinni zostać poinformowani o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi i anafilaksja. W przypadku wystąpienia powyższych objawów, pacjent powinien natychmiast zaprzestać stosowania produktu i skontaktować się z lekarzem.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy zastosować standardowe postępowanie medyczne w terapii wstrząsu.

Standardowe postępowanie mające na celu zabezpieczenie przed infekcjami wynikającymi ze stosowania produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe pojedynczych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz zastosowanie skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów w czasie procesu wytwarzania. Należy jednak pamiętać, że mimo zastosowania wspomnianych wyżej metod, nie można całkowicie wykluczyć niebezpieczeństwa przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z ludzkiej krwi lub osocza. To ryzyko dotyczy również nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych czynników zakaźnych.

Stosowane środki zabezpieczające są uznawane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak: HIV, HBV i HCV oraz bezotoczkowego wirusa HAV.

Metody inaktywacji/usuwania wirusów mogą mieć jednak ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19.

Zakażenie parwowirusem B19 może powodować poważne powikłania u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) oraz u pacjentów z niedoborem odporności lub w stanach zwiększonego wytwarzania krwinek czerwonych (np. niedokrwistość hemolityczna).

W przypadku pacjentów regularnie otrzymujących produkt leczniczy INNOVATE 1000 j.m. zaleca się stosowanie odpowiednich szczepień ochronnych (przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B).

Stanowczo zaleca się, by przy każdym podawaniu INNOVATE 1000 j.m., zapisać nazwę i numer serii produktu, aby zachować związek między pacjentem i użytą serią produktu.

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) VIII czynnika krzepnięcia jest znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami z grupy IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej VIII czynnika krzepnięcia, których ilość oznacza się w jednostkach Bethesda (BU) na mililitr osocza przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest związane z ekspozycją na antyhemofilowy VIII czynnik krzepnięcia i jest ono najwyższe w ciągu 20 pierwszych dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach wytworzenie inhibitorów może nastąpić po pierwszych 100 dniach ekspozycji. Pacjenci leczeni ludzkim VIII czynnikiem krzepnięcia powinni być uważnie monitorowani pod kątem wytworzenia inhibitorów za pomocą odpowiednich testów laboratoryjnych oraz obserwacji klinicznej. Patrz również punkt 4.8. Działania niepożądane.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Aktualnie nie są znane żadne interakcje ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia z innymi produktami leczniczymi.

#### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu VIII czynnika krzepnięcia na reprodukcję u zwierząt. W związku z tym, że hemofilia A jest chorobą rzadko występującą u kobiet, brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania czynnika VIII u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Dlatego ludzki czynnik krzepnięcia VIII należy przepisywać w okresie ciąży i laktacji jedynie w razie absolutnej konieczności.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych**

INNOVATE 1000 j.m. nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (wśród których występują: obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego), pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, nagłe zaczerwienienie, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia tętniczego, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, parestezje, wymioty i świszczący oddech) są obserwowane rzadko oraz mogą niekiedy rozwinąć się w ciężką anafilaksję (ze wstrząsem włącznie).

W rzadkich przypadkach stwierdzono podwyższenie temperatury ciała (hipertermię).

Pacjenci z hemofilią typu A mogą wytworzyć przeciwciała neutralizujące (inhibitory) VIII czynnika krzepnięcia. Jeżeli pojawią się tego typu inhibitory, stan taki będzie objawiał się niewystarczającą

reakcją na leczenie. W takich przypadkach zalecany jest kontakt z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Podczas badań klinicznych z użyciem leku INNOVATE 1000 j.m. u 32 pacjentów z ciężką hemofilią, leczonych poprzednio co najmniej przez 6 miesięcy, nie stwierdzono pojawienia się inhibitorów.

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów wcześniej nieleczonych i stosujących produkt leczniczy INNOVATE 1000 j.m..

Informacje związane z bezpieczeństwem wirusowym, patrz punkt 4.4.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Do chwili obecnej nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych, związanych z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego INNOVATE 1000 j.m..

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, ludzki VIII czynnik krzepnięcia, kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnik VIII /czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych.

Po podaniu, cząsteczka czynnika VIII wiąże się z cząsteczką czynnika von Willebranda we krwi pacjenta. Aktywowany VIII czynnik krzepnięcia jako kofaktor aktywowanego IX czynnika zwiększa zdolność przekształcenia X czynnika w jego aktywną postać. Aktywowany X czynnik przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu.

Hemofilia typu A jest dziedziczną chorobą sprzężoną z płcią, polegającą na występowaniu zbyt niskich poziomów czynnika VIII:C i objawia się samoistnymi lub będącymi wynikiem urazów bądź zabiegów chirurgicznych krwawieniami do stawów, mięśni, narządów wewnętrznych. Terapia zastępcza przy użyciu VIII czynnika krzepnięcia powoduje wzrost jego poziomu i przez to pozwala na czasowe zmniejszenie jego niedoborów oraz zahamowanie skłonności do krwawień.

#### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Czynnik VIII zawarty w tym produkcie leczniczym jest normalnym składnikiem ludzkiego osocza i zachowuje się tak samo jak endogeny czynnik VIII

Szczytowa aktywność osoczowa zostaje osiągnięta zazwyczaj w ciągu 15 minut po wstrzyknięciu produktu leczniczego INNOVATE 1000 j.m..

W badaniu przeprowadzonym w grupie 12 pacjentów otrzymujących INNOVATE 1000 j.m. odzysk czynnika FVIII:C po podaniu produktu leczniczego wyniósł  $2,6 \pm 0,7$  j.m./dl/j.m./kg, a okres półtrwania wyniósł  $12,1 \pm 4,7$  godziny.

#### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań toksyczności po podaniu wielokrotnym ani badań wpływu produktu leczniczego na reprodukcję u zwierząt.

Na podstawie danych przedklinicznych nie stwierdzono żadnego potencjalnego działania mutagennego ze strony produktu leczniczego INNOVATE 1000 j.m..

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Proszek:

Sacharoza

Mannitol

Glicyna

Lizyny chlorowodorek

Wapnia chlorek

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań.

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

Produkt leczniczy należy podawać wyłącznie za pomocą specjalnie do tego celu przeznaczonych zestawów do wstrzykiwań/infuzji, w przeciwnym razie może wystąpić adsorpcja ludzkiego czynnika krzepnięcia na wewnętrznych powierzchniach niektórych zestawów do wstrzykiwań/infuzji, a w wyniku tego do niepowodzenie leczenia.

### **6.3. Okres ważności**

30 miesięcy.

Produkt leczniczy należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji. Jednakże wykazano, że roztwór po rekonstytucji wykazuje stabilność przez 3 godziny w temperaturze 25°C .

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności produkt leczniczy może być przechowywany maksymalnie przez 6 miesięcy w temperaturze nie wyższej niż 25°C bez możliwości jego powtórnego schładzania. Jeżeli w ciągu tych 6 miesięcy produkt leczniczy nie zostanie zużyty, należy go wyrzucić. Na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę przeniesienia produktu do temperatury nie wyższej niż 25°C i koniec 6-miesięcznego okresu przechowywania.

Nie zamrażać.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Proszek (1000 j.m.) w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem zakończonym dyskiem z polipropylenu,

Rozpuszczalnik po 10 ml w fiolce ze szkła typu II z korkiem z gumy halobutyłowej

oraz zestaw do rekonstytucji i przenoszenia, w skład którego wchodzi sterylizujący zawór odpowietrzający oraz igła z filtrem.

### **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

## **Sporządzanie roztworu:**

Należy przestrzegać aktualnie stosowanych zasad aseptyki.

- Nigdy nie wolno używać produktu leczniczego bezpośrednio po wyjęciu fiolek z lodówki.
- Ogrzać obie fiołki (z proszkiem i rozpuszczalnikiem) do temperatury pokojowej.
- Usunąć wieczka ochronne z fiołki z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań) i z fiołki z proszkiem.
- Zdezynfekować powierzchnię każdego korka.
- Zdjąć przezroczystą osłonę zabezpieczającą z systemu do przenoszenia i włożyć igłę do końca w środek korka fiołki z rozpuszczalnikiem, wykonując jednocześnie igłą ruch obrotowy.
- Zdjąć drugą osłonę zabezpieczającą z drugiego końca systemu do przenoszenia.
- Przytrzymać obie fiołki w położeniu poziomym (odpowietrznikiem ku górze) i zdecydowanym ruchem włożyć wolny koniec igły w środek korka fiołki z proszkiem. Aby nie dopuścić do przedwczesnego wyrównania ciśnienia próżni, należy uważać, by koniec igły był przez cały czas zanurzony w rozpuszczalniku.
- Całość systemu natychmiast ustawić pionowo, umieszczając fiołkę z rozpuszczalnikiem dokładnie nad fiołką z proszkiem, aby umożliwić przepływanie rozpuszczalnika do fiołki z proszkiem.
- W trakcie przelewania rozpuszczalnika należy kierować jego strumień na całą powierzchnię proszku. Rozpuszczalnik musi zostać przelany w całości.
- Po przelaniu rozpuszczalnika następuje automatyczne wyrównanie ciśnienia próżni jałowym powietrzem.
- Odłączyć pustą fiołkę (po rozpuszczalniku) wraz z systemem do przenoszenia.
- Wymieszać zawartość, obracając fiołkę z produktem leczniczym delikatnymi ruchami przez kilka minut, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku; unikać tworzenia się piany we wnętrzu fiołki.

Roztwór uzyskiwany jest z reguły natychmiastowo, a czas całkowitego rozpuszczenia proszku nie powinien przekroczyć 10 minut.

Otrzymany roztwór powinien być klarowny lub lekko opalizujący. Jeśli roztwór jest mętny lub jeśli zawiera osad, nie należy go podawać.

## **Podawanie roztworu:**

Nabrać roztwór do jałowej strzykawki za pomocą igły z filtrem, dostarczonej z zestawem.

- Zdjąć igłę z filtrem ze strzykawki i zastąpić ją igłą do wstrzykiwań dożylnych lub igłą motylkową.
- Usunąć ze strzykawki powietrze i wprowadzić igłę do światła żyły po uprzednim zdezynfekowaniu miejsca wkłucia.
- Podawać dożylnie od razu całą dawkę bezpośrednio po przygotowaniu roztworu, z maksymalną szybkością 4 ml na minutę.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

„BIOMED-LUBLIN” Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna

20-029 Lublin, ul. Uniwersytecka 10

Polska

Nr telefonu: (081) 533 82 21

e-mail: [biomed@biomed.lublin.pl](mailto:biomed@biomed.lublin.pl)

- 8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
  
- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
  
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**