1. **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Haemoctin 250

Haemoctin 500

Haemoctin 1000

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Παράγοντας πήξης VIII παραγόμενος από ανθρώπινο πλάσμα

Ένα φιαλίδιο περιέχει ονομαστικώς 250, 500 ή 1000 IU παράγοντα πήξης VIII παραγόμενου από ανθρώπινο πλάσμα.

Τα Haemoctin 250 ή Haemoctin 500 περιέχουν περίπου 50 IU/ml ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII όταν ανασυσταθούν με 5 ή 10 ml ύδατος για ενέσιμα. Το Haemoctin 1000 περιέχει περίπου 100 IU/ml ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII όταν ανασυσταθεί με 10 ml ύδατος για ενέσιμα.

Η δραστικότητα (IU) καθορίζεται με εφαρμογή της δοκιμασίας πήξης του παράγοντα VIII με χρωμογόνο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Η ειδική δραστικότητα του Haemoctin είναι περίπου 100 IU/mg πρωτεΐνης.

Παράγεται από το πλάσμα ανθρώπινων δοτών.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Ένα φιαλίδιο περιέχει έως και 32,2 mg νάτριο (1,4 mmol).

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή κόνις και διαυγής, άχρωμος διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία και προφύλαξη αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμορροφιλία A (συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα VIII).

Αυτό το σκεύασμα δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand σε φαρμακολογικά δραστικές ποσότητες και επομένως δεν ενδείκνυται στη νόσο von Willebrand.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

Ασθενείς που δεν έχουν αντιμετωπιστεί στο παρελθόν

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Παρακολούθηση θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται ενδεδειγμένος προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα VIII για τον καθορισμό της δόσης που θα χορηγηθεί και τη συχνότητα των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων. Κάθε μεμονωμένος ασθενής μπορεί να διαφέρει ως προς την ανταπόκρισή του στον παράγοντα VIII, επιτυγχάνοντας διαφορετικά επίπεδα ανάκτησης και παρουσιάζοντας διαφορετικούς χρόνους ημιζωής. Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της βασιζόμενης στο σωματικό βάρος δόσης σε λιποβαρείς ή υπέρβαρους ασθενείς. Ειδικά στην περίπτωση μειζόνων χειρουργικών επεμβάσεων, η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης μέσω ανάλυσης της πήξης (δραστικότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα) είναι απαραίτητη.

Κατά τη χρήση δοκιμασίας πήξης ενός σταδίου, η οποία βασίζεται στον *in vitro* χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) για τον καθορισμό της δραστικότητας του παράγοντα VIII στα δείγματα αίματος των ασθενών, τα αποτελέσματα της δραστικότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα μπορούν να επηρεαστούν σημαντικά τόσο από τον τύπο του αντιδραστηρίου aPTT όσο και από το πρότυπο αναφοράς που χρησιμοποιείται στη δοκιμασία. Επίσης, μπορεί να υπάρξουν σημαντικές ασυμφωνίες μεταξύ των αποτελεσμάτων δοκιμασιών που λαμβάνονται από μια βασιζόμενη στην τιμή aPTT δοκιμασία πήξης ενός σταδίου και από τη δοκιμασία χρωμογονικότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Αυτό είναι σημαντικό ιδιαίτερα κατά την αλλαγή εργαστηρίου ή/και των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στη δοκιμασία.

Δοσολογία

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας του παράγοντα VIII, από τη θέση και την έκταση της αιμορραγίας και από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Ο αριθμός των χορηγούμενων μονάδων παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το τρέχον πυκνό διάλυμα πρότυπο της Π.Ο.Υ. για προϊόντα παράγοντα VIII. Η δραστικότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) είτε κατά προτίμηση σε Διεθνείς Μονάδες (σε σχέση με Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Η δραστικότητα μίας Διεθνούς Μονάδας (IU) παράγοντα VIII είναι ισοδύναμη με την ποσότητα παράγοντα VIII σε ένα ml φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

*Κατ' επίκληση θεραπεία*

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) παράγοντα VIII ανά kg σωματικού βάρους αυξάνει τη δραστικότητα του παράγοντα VIII πλάσματος κατά 1% έως 2% της φυσιολογικής δραστικότητας. Η απαιτούμενη δόση καθορίζεται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:

**Απαιτούμενες μονάδες = σωματικό βάρος (kg)** × **επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (%)** × **0,5**

Η ποσότητα που θα χορηγηθεί και η συχνότητα χορήγησης πρέπει πάντοτε να προσδιορίζονται με βάση την κλινική αποτελεσματικότητα σε κάθε μεμονωμένο περιστατικό.

Στην περίπτωση των ακόλουθων αιμορραγικών συμβαμάτων, η δραστικότητα του παράγοντα VIII δεν πρέπει να μειωθεί κάτω από το δεδομένο επίπεδο δραστικότητας πλάσματος (σε % του φυσιολογικού) στην αντίστοιχη περίοδο. Ο ακόλουθος πίνακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για καθοδήγηση κατά τον προσδιορισμό της δοσολογίας σε αιμορραγικά επεισόδια και χειρουργικές επεμβάσεις:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Βαθμός αιμορραγίας/****Τύπος χειρουργικής διαδικασίας**  | **Απαιτούμενο επίπεδο παράγοντα VIII (%)**  | **Συχνότητα δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)**  |
| **Αιμορραγία**  |
| Πρώιμη αιμάρθρωση, μυϊκή αιμορραγία ή στοματική αιμορραγία  | 20-40 | Επαναλάβετε κάθε 12 έως 24 ώρες. Τουλάχιστον 1 ημέρα, μέχρι το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως υποδηλώνεται από τον πόνο, να υποχωρήσει πλήρως ή μέχρι να επιτευχθεί επούλωση. |
| Περισσότερο εκτεταμένη αιμάρθρωση, μυϊκή αιμορραγία ή αιμάτωμα  | 30-60  | Επαναλάβετε κάθε 12 έως 24 ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο, μέχρι να υποχωρήσει πλήρως ο πόνος και η οξεία ανικανότητα.  |
| Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες | 60-100  | Επαναλάβετε κάθε 8 έως 24 ώρες μέχρι να αντιμετωπιστεί η απειλή.  |
| **Χειρουργική επέμβαση**  |
| *Ελάσσων χειρουργική επέμβαση*συμπεριλαμβανομένης εξαγωγής οδόντος  | 30-60 | Κάθε 24 ώρες, τουλάχιστον 1 ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση. |
| *Μείζων χειρουργική επέμβαση* | 80 - 100 (προ- και μετεγχειρητικά)  | Επαναλάβετε κάθε 8 έως 24 ώρες έως την επαρκή επούλωση του τραύματος, και συνεχίστε τη θεραπεία για τουλάχιστον 7 ημέρες ακόμη για τη διατήρηση της δραστικότητας του παράγοντα VIII μεταξύ 30 - 60%.  |

Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη έναντι αιμορραγίας σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία A, οι συνήθεις δόσεις είναι 20 έως 40 IU παράγοντα VIII ανά kg σωματικού βάρους σε διαστήματα των 2 έως 3 ημερών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας, ενδέχεται να απαιτούνται μικρότερα διαστήματα χορήγησης ή υψηλότερες δόσεις.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση. Συνιστάται να μη χορηγούνται περισσότερα από 2 - 3 ml Haemoctin/λεπτό. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

Υπερευαισθησία

Όπως και με οποιοδήποτε ενδοφλέβιο προϊόν πρωτεΐνης, είναι πιθανό να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου. Το προϊόν περιέχει ίχνη ανθρώπινων πρωτεϊνών εκτός του παράγοντα VIII. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να διακόπτουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνούν με τον ιατρό τους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα πρώιμα συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας, που περιλαμβάνουν κνίδωση, κνίδωση γενικευμένη, αίσθημα σύσφιγξης του θώρακα, συριγμό, υπόταση και αναφυλαξία.

Σε περίπτωση καταπληξίας, θα πρέπει να εφαρμόζονται τα τρέχοντα ιατρικά πρότυπα αντιμετώπισης της καταπληξίας.

Ανασταλτές

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) έναντι του παράγοντα VIII, είναι μια γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ασθενών με αιμορροφιλία Α. Αυτοί οι αναστολείς είναι συνήθως ανοσοσφαιρίνες IgG που κατευθύνονται εναντίον της προπηκτικής δραστικότητας του παράγοντα VIII και που εκφράζονται ποσοτικά σε Μονάδες Bethesda (BU) ανά ml πλάσματος, με τη χρήση του τροποποιημένου προσδιορισμού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και την έκθεση στον παράγοντα VIII, όπου ο κίνδυνος είναι υψηλότερος μέσα στις πρώτες 20 ημέρες έκθεσης. Σπανίως, μπορεί να αναπτυχθούν αναστολείς μετά τις πρώτες 100 ημέρες έκθεσης.

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επανεμφάνισης αναστολέα (χαμηλός τίτλος) μετά από αλλαγή από ένα προϊόν παράγοντα VIII σε άλλο προϊόν, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με περισσότερο από 100 ημέρες έκθεσης οι οποίοι έχουν προηγούμενο ιστορικό ανάπτυξης αναστολέα. Συνεπώς, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση όλων των ασθενών για εμφάνιση αναστολέων μετά από οποιαδήποτε αλλαγή προϊόντος.

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αναστολέων θα εξαρτηθεί από τον τίτλο του αναστολέα, με τους αναστολείς χαμηλού τίτλου που εμφανίζονται παροδικά ή παραμένουν μόνιμα σε χαμηλούς τίτλους να συνιστούν χαμηλότερο κίνδυνο για ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση από τους αναστολείς υψηλού τίτλου.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν παράγοντα πήξης VIII πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων με κατάλληλες κλινικές παρατηρήσεις και εργαστηριακές δοκιμασίες. Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστικότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με χορήγηση της κατάλληλης δόσης, πρέπει να γίνει μια δοκιμασία ώστε να προσδιοριστεί εάν υπάρχει ένας αναστολέας του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών θα πρέπει να καθοδηγείται από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στην φροντίδα της αιμορροφιλίας και σε αναστολείς του παράγοντα VIII.

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Σε ασθενείς με υφιστάμενους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η θεραπεία υποκατάστασης με παράγοντα VIII μπορεί να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρες

Εάν απαιτείται συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD), θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο σχετιζόμενων με CVAD επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, βακτηριαιμίας και θρόμβωσης της θέσης του καθετήρα.

Μεταδοτικοί παράγοντες

Τα τυπικά μέτρα πρόληψης των λοιμώξεων που προκύπτουν από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων παρασκευασμένων από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν την προσεκτική επιλογή των δοτών, την προληπτική εξέταση των ατομικών δωρεών και των δεξαμενών πλάσματος για ειδικούς δείκτες μόλυνσης, καθώς και την εφαρμογή αποτελεσματικών σταδίων παραγωγής για την αδρανοποίηση/απομάκρυνση των ιών. Παρ’ όλα αυτά, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευασμένα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η πιθανότητα μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως. Αυτό ισχύει επίσης και για άγνωστους ή νεοεμφανιζόμενους ιούς και άλλους παθογόνους παράγοντες.

Τα λαμβανόμενα μέτρα θεωρούνται αποτελεσματικά για ελυτροφόρους ιούς όπως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ο ιός της ηπατίτιδας B (HBV) και ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), και τον μη ελυτροφόρο ιό της ηπατίτιδας A (HAV). Τα λαμβανόμενα μέτρα μπορεί να είναι περιορισμένης αξίας έναντι ιών χωρίς έλυτρο, όπως ο παρβοϊός B19.

Η λοίμωξη με παρβοϊό B19 μπορεί να είναι σοβαρή σε έγκυες γυναίκες (μόλυνση του εμβρύου) και για άτομα με ανοσοανεπάρκεια ή αυξημένη ερυθροποίηση (π.χ. αιμολυτική αναιμία).

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδεδειγμένου εμβολιασμού (ηπατίτιδα Α και Β) για ασθενείς που λαμβάνουν τακτικά/επανειλημμένα προϊόντα παράγοντα VIII παραγόμενα από ανθρώπινο πλάσμα.

Συνιστάται επισταμένως η καταγραφή της ονομασίας και του αριθμού παρτίδας του προϊόντος κάθε φορά που χορηγείται Haemoctin σε κάποιον ασθενή, ώστε να διατηρείται μία σύνδεση μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του προϊόντος.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση που αναφέρθηκαν για τους ενήλικες θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Ένα φιαλίδιο περιέχει έως και 32,2  mg νατρίου (1,4  mmol). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου.

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

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις προϊόντων ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τον παράγοντα VIII. Λόγω της σπάνιας εμφάνισης αιμορροφιλίας A σε γυναίκες, δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία με τη χρήση του παράγοντα VIII κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Συνεπώς, ο παράγοντας VIII πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχία μόνο εάν υπάρχει σαφής ένδειξη.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Haemoctin δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αλλεργικού τύπου αντιδράσεις (που ενδέχεται να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και δήγματος στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, μούδιασμα, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί σπανίως, και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελίσσονται σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας).

Μπορεί να εμφανιστεί ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) σε ασθενείς με αιμορροφιλία A που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγοντα VIII, συμπεριλαμβανομένου του Haemoctin. Εάν εμφανιστούν αυτού του τύπου οι αναστολείς, η κατάσταση θα εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται η επαφή με ένα ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

Για την ασφαλή πληροφόρηση σε σχέση με τους μεταδιδόμενους παράγοντες, βλέπε παράγραφο 4.4.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που παρουσιάζεται κάτωθι είναι σύμφωνα με την ταξινόμηση ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) MedDRA [SOC και Επίπεδο Προτιμώμενου Όρου (PTL)].

Για την αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες συχνότητες: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Από κλινικές δοκιμές, μη παρεμβατικές μελέτες, αυθόρμητες αναφορές και τακτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Haemoctin :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα MedDRA** | **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις** | **Συχνότητα** |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού  | Εξάνθημα, κνίδωση, ερύθημα  | 1. Πολύ σπάνιες
 |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναστολή του παράγοντα VIII | 1. Όχι συχνές (PTPs)\*
2. Πολύ συχνές (PUPs)\*
 |

\* Η συχνότητα βασίζεται σε μελέτες με όλα τα προϊόντα που περιέχουν FVIII οι οποίες περιλάμβαναν ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία A. PTPs = ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, PUPs = ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό αναμένεται να είναι οι ίδιες με εκείνες των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, τηλ: + 30 21 32040380/337, φαξ: + 30 21 06549585, ιστότοπος: http://www.eof.gr.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικά: παράγοντας πήξης αίματος VIII. Κωδικός ATC: B02BD02.

Το σύμπλοκο παράγοντα VIII/παράγοντα von Willebrand αποτελείται από δύο μόρια (παράγοντα III και παράγοντα von Willebrand) με διαφορετικές λειτουργίες φυσιολογίας. Κατά την έγχυση σε αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII προσδένεται στον παράγοντα von Willebrand στην κυκλοφορία του ασθενούς.

Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συμπαράγοντας για τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X (παράγοντα Xa). Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη στη συνέχεια μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες επιτρέποντας τη δημιουργία θρόμβου. Η αιμορροφιλία A είναι μια φυλοσύνδετη κληρονομική διαταραχή της πήξης του αίματος λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII:C και οδηγεί σε βαριά αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή στα εσωτερικά όργανα, είτε αυθόρμητα είτε ως αποτέλεσμα τυχαίου ή χειρουργικού τραύματος. Μέσω θεραπείας υποκατάστασης, τα επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα αυξάνονται, επιτρέποντας έτσι μια προσωρινή διόρθωση της ανεπάρκειας παράγοντα και διόρθωση της τάσης για αιμορραγία.

Εκτός από το ρόλο του ως προστατευτική πρωτεΐνη του παράγοντα VIII, ο παράγοντας von Willebrand μεσολαβεί στη συγκόλληση αιμοπεταλίων σε θέσεις αγγειακού τραυματισμού και παίζει σημαντικό ρόλο στη συσσώρευση αιμοπεταλίων.

Έχουν συλλεχθεί δεδομένα σχετικά με την επιτυχή διενέργεια επαγωγής ανοσολογικής ανοχής (Immune Tolerance Induction, ITI) σε ασθενείς με αιμορροφιλία A, οι οποίοι έχουν αναπτύξει ανασταλτές του παράγοντα VIII.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η δραστικότητα του παράγοντα VIII πλάσματος μειώνεται μέσω διφασικής εκθετικής μείωσης μετά από ενδοφλέβια χρήση. Στην αρχική φάση, η κατανομή μεταξύ των ενδοαγγειακών και άλλων διαμερισμάτων (βιολογικά υγρά) εμφανίζεται με χρόνο ημιζωής αποβολής από το πλάσμα μεταξύ 1 και 8 ωρών. Στην επακόλουθη φάση, ο χρόνος ημιζωής κυμαίνεται μεταξύ 5 - 18 ωρών, με μέσο όρο περίπου τις 12 ώρες. Αυτό φαίνεται ότι αντιστοιχεί στον πραγματικό βιολογικό χρόνο ημιζωής.

Η προσαυξητική ανάκτηση του Haemoctin είναι περίπου 0,020 ± 0,003 IU/ml/IU/kg σ. β. Το επίπεδο της δραστικότητας του παράγοντα VIII μετά από ενδοφλέβια χρήση 1 IU παράγοντα VIII ανά kg σ. β. είναι περίπου 2%.

Άλλες φαρμακοκινητικές παράμετροι του Haemoctin είναι:

* Περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC): περίπου 17 IU **×** h/ml
* Μέσος χρόνος παραμονής (MRT): περίπου 15 ώρες
* Κάθαρση: περίπου 155 ml/ώρα.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Ο ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII πλάσματος (από το πυκνό διάλυμα) είναι ένα φυσιολογικό συστατικό του ανθρώπινου πλάσματος και δρα όπως ο ενδογενής παράγοντας VIII. Οι μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης είναι άνευ σημασίας δεδομένου ότι υψηλότερες δόσεις έχουν ως αποτέλεσμα την υπερφόρτωση. Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα δεν είναι πρακτικά δυνατές λόγω της παρεμβολής με ανάπτυξη αντισωμάτων σε ετερόλογη πρωτεΐνη.

Ακόμα και δόσεις πολλαπλάσιες της συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο ανά kg σωματικού βάρους δεν δείχνουν τοξικές επιδράσεις στα πειραματόζωα.

Εφόσον η κλινική εμπειρία δεν δημιουργεί υπόνοιες για ογκογόνο και μεταλλαξιογόνο δράση του παράγοντα πήξης VIII ανθρώπινου πλάσματος, πειραματικές μελέτες, ειδικά σε ετερόλογα είδη, δεν θεωρούνται επιτακτικές.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κόνις: γλυκίνη, νάτριο χλωριούχο, νάτριο κιτρικό, ασβέστιο χλωριούχο

Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, αυτό φαρμακευτικού προϊόντος δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τα παρεχόμενα σετ έγχυσης, διότι σε αντίθετη περίπτωση η θεραπεία μπορεί να αποτύχει ως αποτέλεσμα προσρόφησης του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII στις εσωτερικές επιφάνειες ορισμένων συσκευών έγχυσης.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

1 συσκευασία Haemoctin περιέχει:

1 φιαλίδιο με κόνι (20 ml) από γυαλί τύπου I σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

Πώματα εισχώρησης λυοφιλίωσης από αλοβουτυλικό καουτσούκ, τύπου I σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

1 φιαλίδιο με διαλύτη (5 ml ή 10 ml), από γυαλί τύπου I σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

Πώματα εισχώρησης ένεσης από αλοβουτυλικό καουτσούκ, τύπου I σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

Η συσκευασία περιέχει επίσης:

1 σύριγγα μίας χρήσης (5 ml ή 10 ml), 1 σύστημα μεταφοράς με ενσωματωμένο φίλτρο, 1 σωληνίσκο τύπου πεταλούδας.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά ως προς την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές ή ελαφρώς ιριδίζον. Μη χρησιμοποιείτε διαλύματα που είναι θολά ή περιέχουν ιζήματα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού:

Πρέπει να διασφαλίζεται απόλυτη στειρότητα σε όλα τα βήματα της διαδικασίας!

**Διάλυση του πυκνού διαλύματος:**

* Φέρετε τα μη ανοιγμένα φιαλίδια του διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα) και του προϊόντος σε θερμοκρασία δωματίου. Εάν χρησιμοποιείτε υδατόλουτρο για τη θέρμανση, πρέπει να διασφαλιστεί σχολαστικώς ότι το νερό δεν έρχεται σε επαφή με τα πώματα ή τα πώματα εισχώρησης των φιαλιδίων. Σε αντίθετη περίπτωση, μπορεί να μολυνθεί το φαρμακευτικό προϊόν.

Fig. 6

Fig. 7

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

* Αφαιρέστε τα πώματα από τα δύο φιαλίδια, ώστε να εμφανιστούν τα κεντρικά τμήματα των λαστιχένιων πωμάτων εισχώρησης (1). Βεβαιωθείτε ότι στα πώματα εισχώρησης των φιαλιδίων του προϊόντος και του διαλύτη εφαρμόζεται απολυμαντικό.
* Αφαιρέστε το επάνω μέρος της συσκευασίας του συστήματος μεταφοράς (2). Τοποθετήστε το μπλε μέρος του συστήματος μεταφοράς επάνω στο όρθιο φιαλίδιο που περιέχει το διαλύτη (3).
* Αφαιρέστε το υπόλοιπο μέρος της συσκευασίας του συστήματος μεταφοράς. Τώρα το διαφανές μέρος του συστήματος μεταφοράς είναι ορατό.
* Τοποθετήστε το φιαλίδιο του προϊόντος σε μία επίπεδη επιφάνεια.
* Αναποδογυρίστε το συνδυασμό συστήματος μεταφοράς και φιαλιδίου διαλύτη. Ωθήστε την αιχμή του διαφανούς μέρους του προσαρμογέα με ευθεία φορά προς τα κάτω, διαμέσου του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου του προϊόντος (4). Το κενό που υπάρχει στο φιαλίδιο του προϊόντος επιφέρει την εισροή του διαλύτη στο φιαλίδιο του προϊόντος. (5) Ξεβιδώστε αμέσως το μπλε μέρος του συστήματος μεταφοράς μαζί με το φιαλίδιο του διαλύτη. Απορρίψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με το προσαρτημένο μπλε μέρος του συστήματος μεταφοράς (6). Η απαλή περιδίνιση του φιαλιδίου του προϊόντος βοηθά στη διάλυση της κόνεως. Μην αναταράσσετε έντονα, κάθε αφρισμός πρέπει να αποφεύγεται! Το διάλυμα είναι διαυγές ή ελαφρώς ιριδίζον.
* Το διάλυμα που είναι έτοιμο για χρήση πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά τη διάλυση. Μη χρησιμοποιείτε διαλύματα που είναι θολά ή περιέχουν ορατά σωματίδια.

**Ένεση:**

* Αφού διαλύσετε την κόνι όπως περιγράφεται παραπάνω, βιδώστε την εσώκλειστη σύριγγα με το Luer-Lock σύνδεσμό της επάνω στο φιαλίδιο του προϊόντος με το διαφανές μέρος του συστήματος μεταφοράς.(7) Αυτό θα σας επιτρέψει να αντλήσετε εύκολα το διαλυμένο φάρμακο μέσα στη σύριγγα. Δεν απαιτείται ξεχωριστό φίλτρο διότι το σύστημα μεταφοράς διαθέτει το δικό του ενσωματωμένο φίλτρο.
* Αποσυνδέστε προσεκτικά το φιαλίδιο με το διαφανές μέρος του συστήματος μεταφοράς από τη σύριγγα. Χρησιμοποιήστε την παρεχόμενη βελόνα τύπου πεταλούδας και χορηγήστε αμέσως με αργή ενδοφλέβια ένεση. Ο ρυθμός ένεσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 - 3 ml/λεπτό.
* Η βελόνα τύπου πεταλούδας μπορεί να καταστεί ασφαλής μετά τη χρήση της, με το προστατευτικό πώμα.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BIANEΞ Α.Ε. – Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία, Τηλ. 210 8009111-120

**8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Haemoctin® 250: 61672/17-9-2015

Haemoctin® 500: 61673/17-9-2015

Haemoctin® 1000: 61674/17-9-2015

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

30-9-2010/17-09-2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

10/2017

**Το προϊόν διατίθεται με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση μέσω κέντρων αιμορροφιλικών**