

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Haemate[®]P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial.

Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενεσίμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Haemate[®]P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial διατίθεται ως κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση. Περιέχει ονομαστικά 600/1200/2400 IU δραστικότητας παράγοντα von Willebrand-συμπαράγοντα ristocetin (VWF:RCo) από ανθρώπινο πλάσμα και 250/500/1000 IU δραστικότητας ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (FVIII:C) ανά φιαλίδιο.

Παράγοντας von Willebrand

Μετά την ανασύσταση με 5/10ml ύδατος για ενέσιμα, το Haemate[®]P 250 IU/vial /500 IU/vial, περιέχει περίπου 120 IU/ml (600 IU / 5 ml, 1200 IU / 10 ml) παράγοντα VWF από ανθρώπινο πλάσμα.

Μετά την ανασύσταση με 15ml ύδατος για ενέσιμα, το Haemate[®]P 1000 IU/vial περιέχει περίπου 160 IU/ml (2400 IU / 15 ml) παράγοντα VWF από ανθρώπινο πλάσμα.

Η ειδική δραστικότητα του Haemate[®]P 250 IU/vial /500 IU/vial /1000 IU/vial είναι περίπου 3-17 IU παράγοντα VWF:RCo/mg πρωτεΐνης.

Παράγοντας VIII

Μετά την ανασύσταση με 5/10 ml ύδατος για ενέσιμα, το Haemate[®]P 250 IU/vial /500 IU/vial περιέχει περίπου 50 IU/ml (250 IU / 5 ml, 500 IU / 10 ml) παράγοντα πήξης VIII από ανθρώπινο πλάσμα.

Μετά την ανασύσταση με 15 ml ύδατος για ενέσιμα, το Haemate[®]P 1000 IU/vial περιέχει περίπου 66.6 IU/ml (1000 IU / 15 ml) παράγοντα πήξης VIII από ανθρώπινο πλάσμα.

Η δραστικότητα (IU) του παράγοντα VIII (FVIII) προσδιορίζεται με βάση το χρωμογονικό προσδιορισμό της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Η ειδική δραστικότητα του Haemate[®]P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial είναι περίπου 2-6 IU παράγοντα VIII/mg πρωτεΐνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενεσίμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νόσος του Von Willebrand (VWD)

Προφύλαξη και θεραπεία αιμορραγίας ή αιμορραγικών επεισοδίων που σχετίζονται με χειρουργική επέμβαση, όταν η θεραπεία με δεσμοπρεσίνη (DDAVP) είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται.

Αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα VIII).

Προφύλαξη και θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων.

Το προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της επίκτητης ανεπάρκειας παράγοντα VIII και για τη θεραπεία ασθενών με αντισώματα έναντι του παράγοντα VIII.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία της νόσου του Von Willebrand (VWD) και της Αιμορροφιλίας Α θα πρέπει να διενεργείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στην θεραπεία αιμοστατικών διαταραχών.

Δοσολογία

Νόσος του Von Willebrand (VWD):

Γενικά, η χορήγηση 1 IU παράγοντα VWF:RCo ανά kg σωματικού βάρους αυξάνει το επίπεδο του κυκλοφορούντος VWF:RCo κατά 0.02 IU/ml (2%).

Πρέπει να επιτευχθούν επίπεδα > 0.6 IU/ml (60%) παράγοντα VWF:RCo και > 0.4 IU/ml (40%) παράγοντα VIII:C.

Συνήθως συνιστώνται 40-80 IU παράγοντα Von Willebrand (VWF:RCo) και 20-40 IU παράγοντα VIII:C ανά kg σωματικού βάρους για την επίτευξη αιμόστασης.

Ενδέχεται να απαιτείται μια αρχική δόση των 80 IU παράγοντα Von Willebrand ανά kg σωματικού βάρους, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νόσο του Von Willebrand τύπου 3 όπου η διατήρηση επαρκών επιπέδων μπορεί να απαιτεί μεγαλύτερες δόσεις σε σύγκριση με άλλους τύπους νόσου του Von Willebrand.

Πρόληψη αιμορραγίας σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρού τραύματος:

Για την πρόληψη υπερβολικής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια ή ύστερα από χειρουργική επέμβαση, η χορήγηση θα πρέπει να ξεκινήσει 1 έως 2 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση.

Μια επαρκής δόση θα πρέπει να επαναχορηγείται κάθε 12-24 ώρες. Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από την κλινική κατάσταση του ασθενή, τον τύπο και την έκταση της αιμορραγίας καθώς και τα επίπεδα των VWF:RCo και FVIII:C.

Κατά τη χορήγηση προϊόντος για τη νόσο του Von Willebrand που περιέχει παράγοντα VIII, ο θεράπωντας ιατρός θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη ότι η συνεχόμενη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αύξηση του παράγοντα VIII:C. Ύστερα από 24-48 ώρες θεραπείας και προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολική αύξηση του παράγοντα VIII:C, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης και/ή αύξησης του μεσοδιαστήματος μεταξύ δόσεων.

Η δοσολογία στα παιδιά υπολογίζεται σύμφωνα με το σωματικό βάρος και συνεπώς βασίζεται στις ίδιες οδηγίες που ισχύουν και για τους ενήλικες. Η συχνότητα χορήγησης θα πρέπει πάντοτε να προσαρμόζεται σε εξατομικευμένη βάση ανάλογα με το κλινικό αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται.

Αιμορροφιλία Α:

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

Ο αριθμός των χορηγηθέντων μονάδων παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (International Units, IU) οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για τα προϊόντα που περιέχουν παράγοντα VIII. Η δραστητικότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε σε ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) ή σε IU (σε σχέση με το Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Μία διεθνής μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα VIII ισοδυναμεί με την ποσότητα του παράγοντα VIII που υπάρχει σε ένα ml φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δοσολογίας του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα, ότι 1 IU παράγοντα VIII ανά kg σωματικού βάρους αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII του πλάσματος κατά περίπου 2% της φυσιολογικής (2 IU/dl). Η απαιτούμενη δόση καθορίζεται με βάση τον ακόλουθο τύπο:

Απαιτούμενες μονάδες = σωματικό βάρος(kg) x επιθυμητή αύξηση(%) του παράγοντα VIII(% ή IU/dl) x 0,5

Η χορηγούμενη ποσότητα και η συχνότητα χορήγησης πρέπει πάντοτε να καθορίζονται με βάση την κλινική αποτελεσματικότητα στη συγκεκριμένη περίπτωση.

Στην περίπτωση των παρακάτω αιμορραγικών επεισοδίων, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII δεν πρέπει να μειώνεται πέραν του υποδεικνυόμενου επιπέδου δραστηριότητας στο πλάσμα (σε % του φυσιολογικού ή IU/dl) στην αντίστοιχη περίοδο. Ο ακόλουθος πίνακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για τον καθορισμό της δοσολογίας σε περίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων και χειρουργικών επεμβάσεων:

Βαθμός αιμορραγίας/ Είδος χειρουργικής επέμβασης	Απαιτούμενο επίπεδο δραστηριότητας του παράγοντα VIII (% ή IU/dl)	Συχνότητα δόσεων (ώρες) / Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)
Αιμορραγία		
Πρόσφατο αίμαρthro, αιμορραγία σε μύες ή αιμορραγία της στοματικής κοιλότητας	20 - 40	Επαναλάβετε κάθε 12 - 24 ώρες. Για τουλάχιστον 1 ημέρα, έως ότου υποχωρήσει το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως υποδηλώνεται από τον πόνο, ή επιτευχθεί σημαντική βελτίωση.
Πιο εκτεταμένο αίμαρthro, αιμορραγία σε μύες ή αιμάτωμα	30 – 60	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες επί 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο, έως ότου υποχωρήσουν ο πόνος και η οξεία αναπηρία.
Αιμορραγίες απειλητικές για τη ζωή	60 - 100	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 - 24 ώρες μέχρι να παρέλθει ο κίνδυνος.
Χειρουργική επέμβαση		
Ελάσσονες, συμπεριλαμβανομένης και της εξαγωγής οδόντων	30 – 60	Κάθε 24 ώρες, για 1 ημέρα τουλάχιστον, έως ότου επιτευχθεί σημαντική βελτίωση.
Μείζονες	80 – 100 (προ- και μετεγχειρητικά)	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 - 24 ώρες μέχρι επαρκούς επούλωσης του τραύματος και ακολούθως θεραπεία επί άλλες 7 τουλάχιστον ημέρες, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII σε 30 έως 60% (IU/dl).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται κατάλληλος προσδιορισμός των επιπέδων του

παράγοντα VIII ώστε να καθορίζονται η δοσολογία που χορηγείται και η συχνότητα των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων. Ειδικότερα στις μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης, μέσω εργαστηριακού ελέγχου της πήξης (δραστικότητας του παράγοντα VIII του πλάσματος).

Η ανταπόκριση στον παράγοντα VIII μπορεί να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, επιτυγχάνοντας διαφορετικά επίπεδα ανάκτησης in vivo και επιδεικνύοντας διαφορετικούς χρόνους ημιζωής.

Για μακροχρόνια προφύλαξη κατά των αιμορραγιών στους ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία A, οι συνήθεις δόσεις είναι 20 έως 40 IU παράγοντα VIII ανά kg σωματικού βάρους κάθε 2 με 3 ημέρες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδίως όταν πρόκειται για νεαρής ηλικίας ασθενείς, ενδέχεται να απαιτούνται μικρότερα δοσολογικά διαστήματα μεταξύ των δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη ανασταλτών έναντι του παράγοντα VIII. Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστικότητας παράγοντα VIII στο πλάσμα ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με κατάλληλη δόση, θα πρέπει να διεξαχθεί εργαστηριακή ανάλυση για την ανίχνευση ανασταλτών έναντι του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ανασταλτών, η αγωγή με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η θεραπεία των ασθενών αυτών θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στην αγωγή ασθενών με αιμορροφιλία. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από κλινικές μελέτες σχετικά με τη δοσολογία Haemate® P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial σε παιδιά.

Τρόπος χορήγησης

Κάνετε ανασύσταση του προϊόντος όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.6. Το ανασυσταμένο προϊόν θα πρέπει να φέρεται σε θερμοκρασία δωματίου ή σώματος πριν τη χορήγηση. Χορηγήστε με αργή ενδοφλέβια ένεση με ρυθμό άνετο για τον ασθενή. Όταν το προϊόν μεταφερθεί στη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η χορήγηση μεγαλύτερης ποσότητας του παράγοντα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί έγχυση. Για το σκοπό αυτό, μεταφέρετε το ανασυσταμένο προϊόν σε κατάλληλο σύστημα έγχυσης.

Ο ρυθμός ένεσης ή έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 ml ανά λεπτό. Παρατηρείστε τον ασθενή για άμεση αντίδραση. Σε περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων που μπορεί να σχετίζονται με τη χορήγηση Haemate® P 250 IU/vial /500 IU/vial /1000 IU/vial, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειώνεται ή η χορήγηση να διακόπτεται, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενή (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως με κάθε ενδοφλέβια έγχυση πρωτεΐνης που προέρχεται από πλάσμα, ενδέχεται να παρουσιαστούν αλλεργικού τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα πρώιμα σημεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν εξάνθημα, γενικευμένη κνίδωση, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, συριγμό, υπόταση και αναφυλαξία. Εάν παρουσιαστούν τα συμπτώματα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι ώστε να

διακόπτουν αμέσως τη χρήση του προϊόντος και να επικοινωνούν με το γιατρό τους. Σε περίπτωση καταπληξίας, πρέπει να ακολουθούνται οι ισχύουσες οδηγίες αντιμετώπισης της καταπληξίας.

Το Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial /1000 IU/vial περιέχει έως και 70 mg νατρίου ανά 1000 IU. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη από ασθενείς που βρίσκονται σε ελεγχόμενη δίαιτα νατρίου.

Τα συνήθη μέτρα που εφαρμόζονται για την πρόληψη λοιμώξεων που προκύπτουν από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που παρασκευάζονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν την επιλογή των δοτών, τον έλεγχο των μεμονωμένων δωρεών και των δεξαμενών πλάσματος για την ύπαρξη ειδικών δεικτών λοιμώξεων, καθώς και την εφαρμογή αποτελεσματικών σταδίων απομάκρυνσης/αδρανοποίησης ιών κατά την παραγωγική διαδικασία. Παρ' όλα αυτά, δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως η πιθανότητα μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν παρασκευαστεί από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα. Αυτό αφορά επίσης σε αναδυόμενους ιούς και άλλα παθογόνα.

Τα μέτρα που εφαρμόζονται θεωρούνται αποτελεσματικά έναντι των ελυτροφόρων ιών όπως οι HIV, HBV και HCV, καθώς και του μη-ελυτροφόρου ιού HAV.

Τα μέτρα αυτά μπορεί να είναι μειωμένης αξίας έναντι μη ελυτροφόρων ιών όπως είναι ο παρβοϊός B19.

Η λοίμωξη από παρβοϊό B19 μπορεί να είναι πολύ σοβαρή για τις έγκυες γυναίκες (εμβρυϊκή λοίμωξη) και για τα άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό ή αυξημένη ερυθροποίηση (π.χ. αιμολυτική αναιμία).

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλων εμβολιασμών (Ηπατίτιδας Α και Β) σε ασθενείς που λαμβάνουν σε τακτά/επαναλαμβανόμενα χρονικά διαστήματα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο πλάσμα.

Συνιστάται έντονα κάθε φορά που χορηγείται Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial σε έναν ασθενή, να καταγράφονται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος ώστε να διατηρείται συσχέτιση μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του προϊόντος.

Νόσος του Von Willebrand (VWD)

Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης θρομβωτικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γνωστούς κλινικούς ή εργαστηριακούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. κατά την περιεγχειρητική περίοδο όταν δεν λαμβάνεται θρομβοπροφύλαξη, μη πρόωμη κινητοποίηση, παχυσαρκία, υπερδοσολογία, καρκίνος). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που βρίσκονται σε τέτοιο κίνδυνο, πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση πρώιμων σημείων θρόμβωσης. Η προφύλαξη έναντι της φλεβικής θρομβοεμβολής θα πρέπει να ξεκινά σύμφωνα με τις ισχύουσες συστάσεις.

Όταν χρησιμοποιείται ένα προϊόν για τη νόσο του Von Willebrand, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη ότι η συνεχόμενη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αύξηση του παράγοντα VIII:C. Σε ασθενείς που λαμβάνουν προϊόντα για τη νόσο του Von Willebrand που περιέχουν παράγοντα VIII, θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα παράγοντα VIII:C στο πλάσμα, ώστε να αποφευχθεί η διατήρηση υπερβολικών επιπέδων παράγοντα VIII:C στο πλάσμα, που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων, ενώ παράλληλα θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης αντιθρομβωτικών μέτρων.

Οι ασθενείς με νόσο του Von Willebrand, ιδιαίτερα τύπου 3, μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (ανασταλτές) έναντι του παράγοντα Von Willebrand. Εάν δεν επιτευχθούν τα

αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VWF:RCo στο πλάσμα ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με κατάλληλη δόση, θα πρέπει να διεξαχθεί κατάλληλη εργαστηριακή ανάλυση για την ανίχνευση ανασταλτών έναντι του παράγοντα VWF. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ανασταλτών, η αγωγή μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Αιμορροφιλία Α

Η ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (ανασταλτών) έναντι του παράγοντα VIII αποτελεί γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ασθενών που πάσχουν από αιμορροφιλία Α. Οι ανασταλτές αυτοί είναι συνήθως ανοσοσφαιρίνες IgG που δρουν έναντι της προ-πηκτικής δράσης του παράγοντα VIII και οι οποίοι προσδιορίζονται ποσοτικά σε Μονάδες Bethesda (BU) ανά ml πλάσματος χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη μέθοδο ποσοτικής ανάλυσης. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ανασταλτών σχετίζεται με την έκθεση στον αντι-αιμορροφιλικό παράγοντα VIII και είναι μεγαλύτερος κατά τις πρώτες 20 ημέρες έκθεσης. Σπάνια, οι ανασταλτές μπορεί να αναπτυχθούν ύστερα από 100 ημέρες έκθεσης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη ανασταλτών μέσω κλινικών παρατηρήσεων και εργαστηριακών ελέγχων. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ανασταλτών, η αγωγή μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν άλλες θεραπευτικές επιλογές. Βλέπε επίσης «4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καμία γνωστή.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial.

Λόγω της σπάνιας περίπτωσης εμφάνισης αιμορροφιλίας Α σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του παράγοντα VIII κατά την κύηση και γαλουχία.

Δεν ισχύει το ίδιο με τη νόσο του Von Willebrand λόγω αυτοσωμικής κληρονομικότητας. Οι γυναίκες είναι περισσότερο επιρρεπείς από τους άντρες, λόγω πρόσθετων κινδύνων αιμορραγίας όπως είναι η έμμηνος ρύση, η κύηση, ο τοκετός, η τεκνοποίηση και οι γυναικολογικές επιπλοκές. Με βάση τη μετεγκριτική εμπειρία, συνιστώνται η αντικατάσταση του παράγοντα VWF στη θεραπεία και η πρόληψη οξείας αιμορραγίας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές μελέτες σχετικά με τη θεραπεία υποκατάστασης με VWF σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες.

Κατά συνέπεια, οι παράγοντες VWF και VIII θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την κύηση και τη γαλουχία μόνο εφόσον ενδείκνυται σαφώς.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται στην μετεγκριτική εμπειρία. Σε περίπτωση που υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες ισχύουσες κατηγορίες συχνότητας:

Πολύ συχνές	≥ 1/10
Συχνές	≥ 1/100 και < 1/10
Όχι συχνές	≥ 1/1.000 και < 1/100
Σπάνιες	≥ 1/10.000 και < 1/1.000
Πολύ σπάνιες	< 1/10.000
Μη γνωστές	η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Υπερογκαιμία Αιμόλυση Αναστολή του παράγοντα Von Willebrand Αναστολή του παράγοντα VIII	Μη γνωστή Μη γνωστή Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρετός	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία (αλλεργικές αντιδράσεις)	Πολύ σπάνια
Αγγειακές διαταραχές	Θρόμβωση Θρομβοεμβολικά επεισόδια	Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια

- Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όταν απαιτούνται πολύ μεγάλες ή συχνά επαναλαμβανόμενες δόσεις, ή όταν υπάρχουν ανασταλτές ή όταν παρέχεται προ- και μετεγχειρητική φροντίδα, όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία υπερογκαιμίας. Επιπλέον, οι ασθενείς με ομάδες αίματος A, B και AB πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ενδαγγειακής αιμόλυσης και/ή μείωση του αιματοκρίτη.

- Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί πυρετός.

- Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

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, μυρμήγκιασμα, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί πολύ σπάνια και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (που περιλαμβάνει καταπληξία).

Νόσος του Von Willebrand

- Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Οι ασθενείς με νόσο του Von Willebrand, ιδιαίτερα τύπου 3, μπορεί να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (ανασταλτές) έναντι του παράγοντα Von Willebrand. Εάν αναπτυχθούν τέτοιου είδους ανασταλτές, η κατάσταση θα εκδηλωθεί ως μια ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Τα αντισώματα παρουσιάζουν καθίζηση και μπορεί να παρουσιαστούν ταυτόχρονα

με αναφυλακτικές αντιδράσεις. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που παρουσιάζουν αναφυλακτική αντίδραση θα πρέπει να εξετάζονται για την ύπαρξη ανασταλτών.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επαφή με ένα ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

- Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνια, υπάρχει κίνδυνος θρομβωτικού/θρομβοεμβολικού επεισοδίου (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν προϊόντα παράγοντα Von Willebrand, τα διατηρούμενα υψηλά επίπεδα FVIII:C στο πλάσμα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (βλ. επίσης 4.4.).

Αιμορροφιλία Α

- Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Οι ασθενείς με αιμορροφιλία Α μπορεί πολύ σπάνια να αναπτύξουν εξουδετερωτικά αντισώματα (ανασταλτές) έναντι του παράγοντα VIII. Εάν αναπτυχθούν τέτοιου είδους ανασταλτές, η κατάσταση θα εκδηλωθεί ως μια ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η επαφή με ένα ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες με Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία προηγουμένως είναι περιορισμένη. Ως εκ τούτου, δεν διατίθενται έγκυρα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων ανασταλτών που συσχετίζονται κλινικά.

Για την ασφάλεια σχετικά με τη μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων, βλέπε παράγραφο 4.4.

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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: (+30) 21 32040380/337, Φαξ: (+30) 21 06549585, ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: (+357) 22608649, ιστότοπος: <http://www.moh.gov.cy/phs>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα υπερδοσολογίας με τους παράγοντες VWF και VIII. Ωστόσο, δε μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος θρόμβωσης σε περίπτωση εξαιρετικά υψηλής δόσης, ιδιαίτερα με προϊόντα για τη νόσο του Von Willebrand που περιέχουν υψηλά επίπεδα παράγοντα VIII.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμορραγικά: Παράγοντες πήξης αίματος, παράγοντας Von Willebrand και παράγοντας πήξης VIII σε συνδυασμό.

Κωδικός ATC: B02BD06

Παράγοντας Von Willebrand

Το Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial δρα κατά τον ίδιο τρόπο με τον ενδογενή παράγοντα VWF.

Εκτός από το ρόλο του ως πρωτεΐνη προστατευτική για τον παράγοντα VIII, ο παράγοντας Von Willebrand μεσολαβεί στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα σημεία τραυματισμού των αγγείων και διαδραματίζει τον κυριότερο ρόλο στη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων.

Η χορήγηση του παράγοντα VWF επιτρέπει την διόρθωση αιμοστατικών ανωμαλιών, που παρουσιάζονται σε ασθενείς με ανεπάρκεια παράγοντα VWF, σε δυο επίπεδα:

- Ο παράγοντας VWF αποκαθιστά την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό υπο-ενδοθήλιο στο σημείο της αγγειακής βλάβης (καθώς ενώνεται με το αγγειακό υπο-ενδοθήλιο και με τη μεμβράνη των αιμοπεταλίων), παρέχοντας άμεση αιμόσταση όπως φαίνεται από τη μείωση του χρόνου ροής. Η επίδραση είναι άμεση και είναι γνωστό ότι εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το υψηλό περιεχόμενο σε πολυμερή VWF μεγάλου μοριακού βάρους.
- Ο παράγοντας VWF συντελεί στην βραδεία αποκατάσταση της ανεπάρκειας του παράγοντα VIII. Όταν χορηγείται ενδοφλέβια, ο παράγοντας VWF ενώνεται με τον ενδογενή παράγοντα VIII (που φυσιολογικά παράγεται από τον ασθενή) και σταθεροποιώντας τον παράγοντα αυτό, αποτρέπει την ταχεία αποικοδόμησή του.

Για τον λόγο αυτό, η χορήγηση καθαρού παράγοντα VWF (προϊόν για τη νόσο του Von Willebrand με χαμηλά επίπεδα παράγοντα VIII) αποκαθιστά τα επίπεδα του παράγοντα VIII:C στα φυσιολογικά, ως δευτερεύουσα επίδραση ύστερα από την πρώτη έγχυση, με μικρή καθυστέρηση.

Η χορήγηση σκευάσματος για τη νόσο του Von Willebrand που περιέχει παράγοντα VIII:C αποκαθιστά τα επίπεδα του FVIII:C στα φυσιολογικά αμέσως μετά την πρώτη έγχυση.

Παράγοντας VIII

Το Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial δρα κατά τον ίδιο τρόπο με τον ενδογενή παράγοντα VIII.

Το σύμπλοκο παράγοντα VIII/παράγοντα von Willebrand αποτελείται από δύο μόρια (παράγοντα VIII και παράγοντα von Willebrand) με διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες.

Κατά την έγχυση σε αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII ενώνεται με τον παράγοντα von Willebrand στην κυκλοφορία του ασθενή.

Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συμπαράγοντας του ενεργοποιημένου παράγοντα IX, επιταχύνοντας την μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Στη συνέχεια η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες και καθίσταται δυνατός ο σχηματισμός θρόμβου. Η αιμορροφιλία A είναι μια φυλοσύνδετη κληρονομική διαταραχή της πήξης του αίματος, που οφείλεται σε χαμηλά επίπεδα του παράγοντα VIII και έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική αιμορραγία σε αρθρώσεις, μύες ή εσωτερικά όργανα, είτε αυτόματα, είτε μετά από τυχαίο ή χειρουργικό τραύμα. Με

τη θεραπεία υποκατάστασης αυξάνονται τα επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα, επιτρέποντας έτσι μία προσωρινή αποκατάσταση της ανεπάρκειας του παράγοντα καθώς και αποκατάσταση της τάσης για αιμορραγία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Παράγοντας Von Willebrand

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial αξιολογήθηκαν σε 28 ασθενείς με τη νόσο του von Willebrand (τύπου 1: n=10, τύπου 2A: n=10, τύπου 2M: n=1, τύπου 3: n=7) που βρίσκονταν σε μη-αιμορραγική κατάσταση. Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του VWF:RCo (two compartment model) ήταν 9,9 ώρες (εύρος 2,8 έως 51,1 ώρες). Η μέση αρχική ημίσεια ζωή ήταν 1,47 ώρες (εύρος: 0,28 έως 13,86 ώρες). Η μέση ανάκτηση *in vivo* για τη δραστηριότητα του VWF:RCo ήταν 1,9 (IU/dL)/(IU/kg) [εύρος: 0,6 έως 4,5 (IU/dL)/(IU/kg)]. Η μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν 1664 IU/dL*h (εύρος 142 έως 3846 IU/dL*h), ο μέσος χρόνος παραμονής (MRT) ήταν 13,7 ώρες (εύρος 3,0 έως 44,6 ώρες) και η μέση κάθαρση ήταν 4,81 ml/kg/h/ (εύρος 2,08 έως 53,0 ml/kg/h).

Τα μέγιστα επίπεδα του παράγοντα VWF στο πλάσμα παρατηρούνται συνήθως περίπου 50 λεπτά μετά την ένεση. Τα μέγιστα επίπεδα του παράγοντα VIII παρατηρούνται μεταξύ 1 έως 1.5 ώρας μετά την ένεση.

Παράγοντας VIII

Υστερα από ενδοφλέβια ένεση, παρατηρείται ταχεία αύξηση της δραστηριότητας του παράγοντα VIII (FVIII:C) στο πλάσμα, ακολουθούμενη από ταχεία μείωση της δραστηριότητας και επακόλουθο πιο αργό ρυθμό μείωσης της δραστηριότητας. Σύμφωνα με μελέτες σε ασθενείς με αιμορροφιλία A, ο μέσος χρόνος ημιζωής ήταν 12,6 ώρες (εύρος: 5,0 έως 27,7 ώρες). Η συνολική μέση ανάκτηση *in vivo* του παράγοντα VIII ήταν 1,73 IU/dL ανά IU/kg (εύρος: 0,5 έως 4,13). Σε μία μελέτη, ο μέσος χρόνος παραμονής (MRT) ήταν 19,0 ώρες (εύρος 14,8 έως 40,0 ώρες), η μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν 36,1 (% * ώρες) / (IU/kg) (εύρος 14,8 έως 72,4 (% * ώρες) / (IU/kg) και η μέση κάθαρση ήταν 2,8 ml/h/kg (εύρος 1,4 έως 6,7 ml/h/kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial περιέχει τους παράγοντες VIII και von Willebrand ως δραστικές ουσίες που προέρχονται από ανθρώπινο πλάσμα και δρουν όπως οι ενδογενείς παράγοντες του πλάσματος. Εφάπαξ χορηγήσεις του Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial σε διάφορα είδη ζώων δεν κατέδειξαν τοξικότητα. Προκλινικές μελέτες με επανειλημμένη χορήγηση δόσεων (χρόνια τοξικότητα, καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση) δε μπορούν να διεξαχθούν με εύλογο τρόπο σε συνήθη μοντέλα ζώων, λόγω της ανάπτυξης αντισωμάτων που ακολουθεί τη χορήγηση ετερόλογης ανθρώπινης πρωτεΐνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανθρώπινη λευκωματίνη
Αμινοξικό οξύ
Χλωριούχο νάτριο
Κιτρικό νάτριο

Υδροξείδιο του νατρίου ή υδροχλωρικό οξύ (σε μικρές ποσότητες για ρύθμιση του pH).

Διαλύτης: Ύδωρ για ενέσιμα 5/10/15 ml.

6.2 Ασυμβατότητες

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, αραιωτικά μέσα και διαλύτες εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση, η φυσικοχημική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως +25° C). Από μικροβιολογική άποψη, και καθώς το Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial δεν περιέχει συντηρητικά, το ανασυσταμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα. Εάν δεν χορηγηθεί άμεσα, δεν θα πρέπει να φυλάσσεται πάνω από 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Όταν το προϊόν μεταφερθεί στη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσετε το Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των +25° C.

Να μην καταψύχεται. Διατηρείστε το στον εξωτερικό περιέκτη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.5.1 Άμεσοι περιέκτες

Φιαλίδια λυόφιλου:

Συσκευασία των 250 IU: Φιαλίδια για ενέσιμα προϊόντα από άχρωμο, σωληνοειδές γυαλί Τύπου I (Ph. Eur.), σφραγισμένα με λαστιχένιο πώμα εισχώρησης (που δεν περιέχει λάτεξ), πλαστικό δίσκο και καπάκι αλουμινίου.

Συσκευασία των 500 IU και 1000 IU: Φιαλίδια για ενέσιμα προϊόντα από άχρωμο, μορφοποιημένο γυαλί Τύπου II (Ph. Eur.), σφραγισμένα με λαστιχένιο πώμα εισχώρησης (που δεν περιέχει λάτεξ), πλαστικό δίσκο και καπάκι αλουμινίου.

Φιαλίδια διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα):

Φιαλίδια για ενέσιμα προϊόντα από άχρωμο, σωληνοειδές γυαλί Τύπου I (Ph. Eur.) με επεξεργασμένη εσωτερική επιφάνεια, σφραγισμένο με λαστιχένιο πώμα εισχώρησης (που δεν περιέχει λάτεξ), πλαστικό δίσκο και καπάκι αλουμινίου.

6.5.2 Συσκευασίες

Η συσκευασία των 250 IU περιέχει:

- 1 φιαλίδιο ουσίας
- 1 φιαλίδιο με 5 ml ύδατος για ενέσιμα
- 1 συσκευή μεταφοράς με φίλτρο 20/20 (Mix2Vial)
- 2 τολύπια αιθανόλης

Η συσκευασία των 500 IU περιέχει:

- 1 φιαλίδιο ουσίας
- 1 φιαλίδιο με 10 ml ύδατος για ενέσιμα
- 1 συσκευή μεταφοράς με φίλτρο 20/20 (Mix2Vial)
- 2 τολύπια αιθανόλης

Η συσκευασία των 1000 IU περιέχει:

- 1 φιαλίδιο ουσίας
- 1 φιαλίδιο με 15 ml ύδατος για ενέσιμα
- 1 συσκευή μεταφοράς με φίλτρο 20/20 (Mix2Vial)
- 2 τολύπια αιθανόλης

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

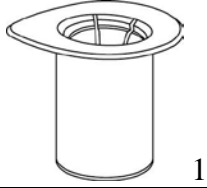
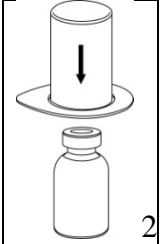

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

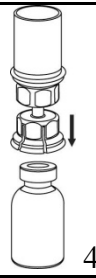
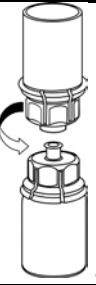

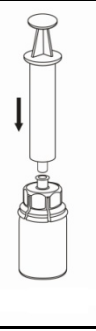
Γενικές οδηγίες

- Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές ή ελαφρώς ιριδίζον. Μετά την διήθηση/αναρρόφηση (βλέπε παρακάτω), το ανασυσταμένο προϊόν θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση. Ακόμα κι αν οι οδηγίες χρήσης για την διαδικασία ανασύστασης ακολουθούνται προσεκτικά, δεν είναι ασυνήθης η ύπαρξη λίγων μικρών νιφάδων ή σωματιδίων. Το φίλτρο που περιέχεται στη συσκευή Mix2Vial απομακρύνει τα σωματίδια αυτά εντελώς. Η διήθηση δεν επηρεάζει τον υπολογισμό της δοσολογίας. Μη χρησιμοποιείτε διαλύματα που είναι θολά ή έχουν μικρές νιφάδες ή σωματίδια μετά τη διήθηση.
- Η ανασύσταση και αναρρόφηση θα πρέπει να διενεργούνται υπό άσηπτες συνθήκες.

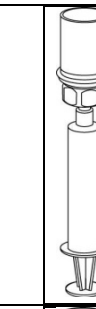
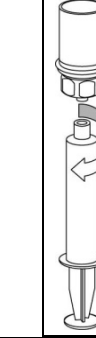
Ανασύσταση

Φέρετε το διαλύτη σε θερμοκρασία δωματίου. Βεβαιωθείτε ότι τα καπάκια των φιαλιδίων του προϊόντος και του διαλύτη έχουν αφαιρεθεί και τα λαστιχένια πώματα έχουν καθαριστεί με άσηπτο διάλυμα και έχουν στεγνώσει πριν το άνοιγμα της συσκευασίας του Mix2Vial.

	1. Ανοίξτε τη συσκευασία του Mix2Vial βγάζοντας το κάλυμμα. Μην απομακρύνετε το Mix2Vial από τη συσκευασία blister!
	2. Βάλτε το φιαλίδιο του διαλύτη σε μια επίπεδη, καθαρή επιφάνεια και κρατήστε το φιαλίδιο σταθερά. Πάρτε το Mix2Vial μαζί με τη συσκευασία blister και πιέστε την ακίδα στο άκρο του μπλε προσαρμοστή ευθεία προς τα κάτω διαμέσου του πώματος του φιαλιδίου του διαλύτη.
	3. Απομακρύνετε προσεκτικά τη συσκευασία blister από το σετ του Mix2Vial κρατώντας το δακτύλιο και τραβώντας κάθετα προς τα επάνω. Βεβαιωθείτε ότι έχετε τραβήξει μόνο την συσκευασία blister και όχι το σετ του Mix2Vial.

	 4	<p>4. Τοποθετείστε το φιαλίδιο του προϊόντος σε μία επίπεδη και σταθερή επιφάνεια. Αναστρέψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με το σετ του Mix2Vial προσαρτημένο και πιέστε την ακίδα στο άκρο του διάφανου προσαρμοστή ευθεία προς τα κάτω διαμέσου του πώματος του φιαλιδίου του προϊόντος. Ο διαλύτης θα εισρεύσει αυτόματα στο φιαλίδιο του προϊόντος.</p>
	 5	<p>5. Με το ένα χέρι κρατήστε την πλευρά του σετ του Mix2Vial με το προϊόν και με το άλλο χέρι κρατήστε την πλευρά με τον διαλύτη και ξεβιδώστε προσεκτικά το σετ σε δύο κομμάτια προκειμένου να αποφευχθεί η συσσώρευση υπερβολικής ποσότητας αφρού κατά τη διάλυση του προϊόντος. Απορρίψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με τον προσαρτημένο μπλε προσαρμοστή του Mix2Vial.</p>
	 6	<p>6. Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο του προϊόντος με τον προσαρτημένο διάφανο προσαρμοστή έως ότου η ουσία διαλυθεί εντελώς. Μην αναταράσσετε.</p>
	 7	<p>7. Αντλήστε αέρα σε μια άδεια, αποστειρωμένη σύριγγα. Καθώς το φιαλίδιο του προϊόντος βρίσκεται σε όρθια θέση, συνδέστε τη σύριγγα στη σύνδεση Luer-Lock του Mix2Vial. Εισάγετε αέρα στο φιαλίδιο του προϊόντος.</p>

Αναρρόφηση και εφαρμογή

	 8	<p>8. Όσο θα κρατάτε το έμβολο της σύριγγας πιεσμένο, αναποδογυρίστε το σύστημα και αναρροφήστε το συμπύκνωμα στη σύριγγα τραβώντας το έμβολο σιγά προς τα πίσω.</p>
	 9	<p>9. Τώρα που το συμπύκνωμα έχει μεταφερθεί μέσα στη σύριγγα, κρατήστε σταθερό το σώμα της σύριγγας (κρατώντας το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω) και ξεβιδώστε το διαφανή προσαρμοστή του Mix2Vial από την σύριγγα .</p>

Για την χορήγηση του Haemate[®] P 250 IU/vial / 500 IU/vial / 1000 IU/vial συνιστάται η χρήση πλαστικών συριγγών μίας χρήσης, καθώς αυτού του τύπου τα διαλύματα τείνουν να προσκολλώνται στις εσφυρισμένες επιφάνειες των συριγγών που αποτελούνται εξ ολοκλήρου από γυαλί.

Χορηγήστε το διάλυμα με αργή ενδοφλέβια ένεση (βλ. 4.2, Τρόπος χορήγησης), προσέχοντας να μην εισέλθει αίμα στη σύριγγα που περιέχει το προϊόν.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CSL Behring ΜΕΠΕ
Χατζηγιάννη Μέξη 5
Τηλ. 210 7255660

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Haemate[®] P 250 IU/vial: 15646/08-03-2011
Haemate[®] P 500 IU/vial: 15647/08-03-2011
Haemate[®] P 1000 IU/vial: 15649/08-03-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Δεκεμβρίου 2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Μαρτίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

Ιανουάριος 2016