

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IMMUNATE 1000/750 IU IV infüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: İnsan koagülasyon faktörü VIII ve Von Willebrand Faktörü
IMMUNATE 1000, kuru toz şeklinde nominal olarak 1000 IU insan koagülasyon faktörü VIII¹ ve 750 IU insan plazması kaynaklı von Willebrand faktörü (vWF:RCO)² içeren bir flakon ile çözücü içerir.

Ürün 10 mL steril enjeksiyonluk su ile seyreltilerek kullanıma hazır hale getirildikten sonra yaklaşık 100 IU/mL insan plazması kaynaklı koagülasyon faktörü VIII ve 75 IU/mL insan plazması kaynaklı von Willebrand faktörü içerir.

Faktör VIII potensi Avrupa Farmakopesi kromojenik testiyle belirlenmiştir. IMMUNATE'in spesifik aktivitesi 70 ± 30 IU FVIII/mg protein'dir.³ vWF potensi Avrupa Farmakopesi ristosetin kofaktör testiyle (vWF:RCO) belirlenmiştir.

- Faktör VIII potensi, Dünya Sağlık Örgütü'nün faktör VIII konsantreleri için belirlediği standartlara göre belirlenmiştir.*
- von Willebrand faktörünün ristosetin kofaktör potensi Dünya Sağlık Örgütü'nün von Willebrand faktör konsantrasi standartlarına göre belirlenmiştir.*
- Stabilizansız (albuminsiz); Oran 1:1 olduğunda faktör VIII aktivitesinin von Willebrand faktör-antijenine maksimum spesifik aktivitesi protein başına 100 IU faktör VIII'dir.*

Yardımcı maddeler:

Bir flakon yaklaşık 19.6 mg sodyum içerir.
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kuru toz ve enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için çözücü.
Beyaz veya soluk sarı toz veya gevrek katı madde.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonları

- Konjenital (hemofili A) ya da edinilmiş faktör VIII eksikliğinin yol açtığı kanamaların tedavisi ve profilaksisi.
- Faktör VIII yetmezliğinin bulunduğu von Willebrand hastalığı.
-

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kanama hastalıklarının tedavisinde deneyimli bir hekimin denetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Hemofili A Hastalarında Doz

Doz ve uygulama süresi FVIII eksikliğinin ciddiyetine, kanamanın yerine ve yayılımına, hastanın klinik durumuna dayanır.

Uygulanan FVIII'in ünite sayısı, faktör VIII ürünleriyle ilgili Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlemiş olduğu standart Uluslararası Ünite (IU) terimiyle ifade edilir. Plazmadaki FVIII aktivitesi, ya yüzdesel olarak (normal insan plazmasına göre) ya da uluslararası ünite olarak (Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş F VIII uluslararası standartlarına göre) ifade edilir. 1 Uluslararası Ünite (IU) faktör VIII aktivitesi, 1 mL normal insan plazmasındaki faktör VIII aktivitesine eşittir.

Gereken faktör VIII dozları, vücut ağırlığının her kilogramı için 1 IU faktör VIII verildiğinde, plazma faktör VIII aktivitesinin %1.5 - %2 kadar arttığının ampirik olarak gözlenmesine dayanılarak hesaplanır.

Gereken doz aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\text{Gereken ünite} = \text{vücut ağırlığı (kg)} \times \text{arzulanan faktör VIII artışı (\%)} \times 0.5$$

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığı, her bir olguda ortaya çıkan klinik etkiye dayandırılarak değerlendirilmelidir.

Kanamalar ve Cerrahi Girişimlerde Doz

Aşağıda yer alan hemorajik olaylarda, faktör VIII plazma düzeyleri, tabloda belirtilen plazma etkinlik düzeylerinin (normale göre % olarak veya IU/dl olarak) altına düşmemelidir.

Aşağıdaki tablo, kanama ataklarında ve cerrahi girişimlerde dozajın belirlenebilmesi için kılavuz olarak kullanılabilir:

<i>Kanamamanın derecesi / Cerrahi girişimin türü</i>	<i>Gereken F VIII plazma düzeyi (normale göre %) (IU/dl)</i>	<i>Uygulama sıklığı (saat) / Uygulama süresi (gün)</i>
<i>Kanamalar</i>		
Hafif eklem kanaması, kas içi veya ağız içi kanamaları	20 – 40	Her 12-24 saatte bir doz tekrarlayınız. Tedaviye ağrı ile belirlenen kanama atağı düzelene veya iyileşme görülene kadar en az 1 gün devam edilir.
Daha yaygın hemartroz, kas kanaması ya da hematoma	30 - 60	Ağrı ve hareket kısıtlılığı düzelene kadar 3-4 gün ya da daha uzun süreyle, 12-24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır.
Yaşamı tehdit eden kanamalar	60 - 100	Tehdit geçene kadar 8 – 24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır.

Cerrahi Girişimler		
Minör (Diş çekimi dahil)	30 – 60	Düzelme görülene kadar, en az 1 gün, her 24 saatte bir uygulanmalıdır.
Majör ameliyatlara	80 – 100 (ameliyat öncesi ve sonrası)	Yeterli yara iyileşmesi görülene kadar her 8-24 saatte bir, daha sonra en az 7 gün süreyle F VIII aktivitesi %30-%60 (IU/dl) olacak şekilde uygulanmalıdır.

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığı, her bir olguda ortaya çıkan klinik etkiye dayandırılarak değerlendirilmelidir. Bazı durumlarda (örneğin düşük titreli inhibitör varlığında) hesaplanan dozdan daha fazlası gerekebilir.

Tedavi süresince, uygulanacak dozun miktarı ve uygulama sıklığına rehber olması için F VIII düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Özellikle majör cerrahi girişimlerde, koagülasyon analizleriyle (plazma faktör VIII aktivitesi) yerine koyma tedavisinin sıkı takibi gereklidir. Farklı yarılanma zamanı ve in vivo yanıt nedeniyle, faktör VIII'e cevap kişiden kişiye değişebilir.

Pediyatrik popülasyon

Faktör VIII ürünlerine maruziyetleri sınırlı olan 6 yaşından küçük çocuklarda IMMUNATE uygulamasıyla ilgili yeterli veri mevcut olmadığından preparat dikkatle uygulanmalıdır.

Uzun Süreli Profilakside Doz

Ağır hemofili A hastalarının profilaktik tedavisinde, genelde 2-3 günde bir vücut ağırlığının her kilogramı için 20 - 40 IU faktör VIII verilir. Bazı vakalarda, özellikle küçük yaşta hastalarda kanamayı önlemek için daha sık doz aralıkları ya da daha yüksek dozlar gerekli olabilir.

von Willebrand Hastalığında Doz

Hemorajileri kontrol etmek ve cerrahi girişimlere bağlı kanamaları önlemek için IMMUNATE replasman tedavisinde, hemofili A için verilen tedavi kılavuzuna uyulmalıdır. IMMUNATE vWF'ye kıyasla daha yüksek miktarlarda faktör VIII içerdiğinden, tedaviyi yürüten hekim, tedavinin IMMUNATE ile sürdürülmesi durumunda faktör VIII:C düzeylerinin tromboz riskinde artışa yol açabilecek şekilde aşırı yükselebileceğini gözünde tutmalıdır.

Uygulama şekli:

İntravenöz infüzyonla uygulanır.

IMMUNATE intravenöz yoldan yavaş bir şekilde uygulanmalıdır. Maksimum infüzyon hızı 2 mL/dk'yı geçmemelidir.

Tıbbi ürünün uygulamadan önce sulandırılması için lütfen bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği: Ek bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon: Doz kg başına ünite cinsinden belirlenmekte olduğundan çocuklarda özel bir kullanım şekli yoktur.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlılarda kullanım gerekirse doz bireysel olarak belirlenmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Aktif maddeye veya içeriğindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği:

IMMUNATE, insan plazmasından üretilmiştir. İnsan plazmasından üretilen preparatlar, örneğin virüsler ve teorik olarak Creutzfeldt - Jakob (CJD) etkeni gibi, hastalıklara yol açabilecek enfeksiyon etkenleri içerebilir. Bu durum bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüslerle diğer patojenler için de geçerlidir.

İnsan kanı ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesi için alınan standart önlemler arasında, donörlerin seçimi, bireysel bağışların ve plazma havuzlarının belirli enfeksiyon göstergeleri için takibi ve virüslerin inaktivasyonu/uzaklaştırılması için etkili üretim aşamalarının kullanılması yer almaktadır. Buna rağmen insan kanı ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, enfeksiyon ajanlarının bulaşma olasılığı tam olarak ortadan kaldırılamayabilir. Bu durum henüz bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer hastalık etkenleri için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin HIV, HBC, HCV gibi zarflı virüslerle HAV gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu düşünülmektedir. Alınan önlemlerin Parvovirüs B19 gibi bazı zarfsız virüsleri uzaklaştırmak ya da inaktive etmek için etkisi ise kısıtlıdır. Parvovirus B19 virüsü en ciddi olarak gebe kadınları (fetusda enfeksiyona neden olabilmektedir), immün yetmezlikli hastaları veya artmış eritrosit döngüsü olan hastaları (örn. hemolitik anemi durumu) etkilemektedir.

İnsan plazması kaynaklı faktör VIII ürünlerini düzenli/tekrarlayan şekilde alan hastalarda uygun aşılama (Hepatit A ve B'ye karşı) düşünülmelidir.

Hasta ile ürünün parti numarası arasındaki izi sürdürebilmek açısından IMMUNATE'in her kullanımından sonra ürünün adı ve parti numarasının kaydedilmesi önemle önerilmektedir.

IMMUNATE kan grubu isoaglutininleri (anti-A ve anti-B) içerir. Kan grubu A, B ya da AB olan hastalarda tekrarlayan uygulamalardan ya da çok yüksek dozlarda uygulanmasından sonra hemoliz görülebilir.

Aşırı duyarlılık:

IMMUNATE ile alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişmesi olasılığı vardır. Hastalara aşırı duyarlılık semptomları gelişirse, ilacın uygulanmasına derhal son vererek hekimlerine başvurmaları söylenmelidir. Hastalar, kurdeşen, yaygın ürtiker, döküntü, yüz ve boyunda kızarma (flushing), kaşıntı, ödem (yüz ve gözkapağı ödemi dahil), göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, dispne, göğüste ağrı, taşikardi, hipotansiyon ve alerjik şoka kadar

ilerleyebilecek anafilaksinin de dahil olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken bulguları açısından bilgilendirilmelidir. Şok gelişmesi durumunda, güncel şok tedavisi ilkelerine uyulmalıdır.

Hemofili A hastaları:

Inhibitörler

Hemofili A hastalığı olan bireylerin tedavisinde bilinen bir komplikasyon, faktör VIII inhibitörü olan nötralizan antikorların oluşmasıdır. Bu inhibitörler genelde faktör VIII prokoagülan aktivitesine karşı yönlendirilmiş IgG immünglobulini yapısındadır ve modifiye Bethesda test yöntemiyle plazmanın her ml'si başına Bethesda Ünitesi (B.U.) olarak ifade edilir. İnhibitör gelişme riski, ilk 20 maruziyet günü içerisinde en yüksek olacak şekilde faktör VIII maruziyeti yanı sıra hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Nadiren, ilk 100 maruziyet gününden sonra inhibitör gelişimi olabilir. Daha önceden 100 maruziyet gününden uzun süreyle tedavi görmüş inhibitör gelişimi hikayesi olan hastalarda bir Faktör VIII preparatından diğerine geçilmesi durumunda rekürren inhibitör gelişimi (düşük titreli) vakaları gözlenmiştir. Bu nedenle herhangi bir ürün değişimini takiben hastaların inhibitör oluşumu açısından dikkatlice izlenmesi tavsiye edilir.

Inhibitör gelişiminin klinik önemi inhibitör titresine bağlı olacaktır, geçici olan veya tutarlı şekilde düşük düzeyde kalan düşük inhibitör titrasyonunun sebep olduğu yetersiz klinik yanıt riski, yüksek inhibitör titrasyonuna kıyasla daha az olacaktır.

Genel olarak, pıhtılaştırıcı faktör VIII ürünü ile tedavi edilen tüm hastalar, uygun klinik gözlem ve laboratuvar testleri ile inhibitör oluşumu açısından dikkatlice izlenmelidir. Eğer istenilen faktör VIII plazma aktivite seviyesine ulaşamaz ise veya uygun dozla kanama kontrol altına alınamazsa, o zaman faktör VIII inhibitörü varlığı için bir test yapılmalıdır. Yüksek seviyede inhibitörlü hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer terapötik seçenekler düşünülmelidir. Bu hastaların yönetimi, hemofili ve faktör VIII inhibitörlü hasta tedavisinde deneyimli hekimler tarafından gerçekleştirilmelidir.

von Willebrand hastalığı olan hastalar:

Inhibitörler

Özellikle tip 3 olmak üzere von Willebrand hastalığı olan hastalarda, von Willebrand faktörüne karşı nötralizan antikorlar (inhibitörler) gelişebilmektedir. İstenen plazma vWF:RCo aktivitesine erişilemezse veya yeterli doza rağmen kanama kontrol altına alınamamışsa, olası bir von Willebrand faktör inhibitörü varlığını araştırmak için uygun testler yapılmalıdır. İnhibitör titresini yüksek olan hastalarda, von Willebrand faktörü uygulaması etkili olmayabilir ve diğer terapötik yaklaşımlar dikkate alınmalıdır.

Trombotik olaylar

Özellikle klinik ya da laboratuvar risk faktörleri olduğu bilenen hastalarda trombotik olayların gelişmesi riski bulunmaktadır. Bu nedenle hastalar trombozun erken işaretleri açısından

izlenmelidir. Venöz tromboemboliye karşı mevcut öneriler doğrultusunda profilaksi başlatılmalıdır. IMMUNATE vWF'ye kıyasla daha yüksek miktarlarda faktör VIII içerdiğinden, tedaviyi yürüten hekim, devam tedavisinin faktör VIII:C düzeylerinin aşırı yükselmeye neden olabileceğini gözünde tutmalıdır. IMMUNATE alan hastaların, tedavi sırasında plazma faktör VIII:C düzeylerinin tromboz riskinde bir artışa neden olabilecek şekilde aşırı yüksek kalması riskinden kaçınmak için plazma faktör VIII:C düzeyleri izlenmelidir.

Maksimum günlük doz uygulandığında alınan günlük sodyum miktarı 200 mg'ı aşabileceğinden, bu durum düşük sodyum diyeti alan hastalarda dikkate alınmalıdır. Altı yaş altı çocuklarda yeterli veri bulunmadığından, faktör VIII'le fazla karşılaşmamış bu hasta grubunda dikkatle kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

IMMUNATE ile herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

İnsan koagülasyon faktör VIII ürünleri ile diğer tıbbi ürünler arasında bildirilmiş herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hemofili A kadınlarda seyrek rastlanan bir hastalık olduğundan, gebelik döneminde faktör VIII kullanımıyla ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, IMMUNATE, gebelik döneminde ancak zorunlu ise kullanılabilir.

Parvovirus B19 enfeksiyonu hakkında bilgi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Laktasyon dönemi

Hemofili A kadınlarda seyrek rastlanan bir hastalık olduğundan, emzirme döneminde faktör VIII kullanımıyla ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. Emziren kadınlarda IMMUNATE'in anne

sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirme döneminde, ancak zorunlu ise IMMUNATE kullanılabilir.

Üreme yeteneği / fertilite

IMMUNATE'in üreme yeteneği / fertilite üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İnsan plazması kaynaklı faktör VIII ürünleriyle bildirilen istenmeyen etkiler:

Güvenlilik profili özeti

Seyrek olarak aralarında anjiyonörotik ödem, infüzyon bölgesinde yanma ve batma, titreme, yüz ve boyun bölgesinde ani sıcaklık hissi, yaygın ürtiker, döküntü, baş ağrısı, kurdeşen, kaşıntı, kan basıncında düşme, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, dispne, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum gibi aşırı duyarlılık ya da alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir ve bazı vakalarda bu istenmeyen etkiler şiddetli anafilaksiye kadar ilerleyebilir (şok dahil). Hastalara bu tür reaksiyonlar gördüklerinde hekimlere başvurmaları önerilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Hemofili A hastalarında FVIII'e karşı nötralizan antikor (inhibitör) gelişebilir. Bu tür inhibitörler oluşmuşsa, durum kendini tedaviye yetersiz klinik yanıt vererek ortaya çıkaracaktır. Bu gibi durumlarda özel hemofili merkezleriyle bağlantı kurulmalıdır.

Çok seyrek olarak özellikle tip 3 olmak üzere von Willebrand hastalığı olan hastalarda, von Willebrand faktörüne karşı nötralizan antikorlar (inhibitörler) gelişebilmektedir. Bu tür inhibitörler oluşmuşsa, durum kendini tedaviye yetersiz klinik yanıt vererek ortaya çıkaracaktır. Bu tür antikorlar anafilaktik reaksiyonlarla yakın ilişkili olarak oluşabilir. Bu nedenle anafilaktik reaksiyon görülen hastaların olası bir inhibitör varlığı açısından değerlendirilmesi gerekir. Bu gibi durumlarda özel hemofili merkezleriyle bağlantı kurulmalıdır.

Yüksek dozların uygulanmasından sonra A, B veya AB kan grubu olan hastalarda hemoliz gelişebilir.

Kan transfüzyonu ile bulaşabilen hastalıklarla ilgili ürün güvenliliği için bölüm 4.4'e bakınız.

IMMUNATE ile yapılan klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen istenmeyen etkiler:

Advers etkilerin görülme sıklığı, izleyen kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlardan aşırı duyarlılık bir klinik çalışmada bildirilmiştir, diğer tüm advers reaksiyonlar pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık**

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: *Faktör VIII inhibisyonu (HTGH)

Yaygın olmayan: *Faktör VIII inhibisyonu (TGH)

* Sıklık, tüm FVIII ürünleriyle ilgili, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı çalışmalara dayalıdır. HTGH (Daha önce hiç tedavi görmemiş hastalar) TGH (Daha önce tedavi görmüş hastalar)

Bilinmiyor: Pıhtılaşma bozuklukları

Psikiyatri hastalıkları

Bilinmiyor: Huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Parestezi, baş dönmesi/sersemlik hali, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Konjonktivit

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Taşikardi, çarpıntı

Vasküler hastalıkları

Bilinmiyor: Hipotansiyon, yüz ve boyunda kızarma (flushing), solukluk

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Dispne, öksürük

Gastrointestinal hastalıkları

Bilinmiyor: Kusma, bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Ürtiker, döküntü (Eritematöz ve papüler-döküntü dahil), kaşıntı, eritem, hiperhidrozis, nörodermatit

Kas-iskelet bozukluklar, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: Göğüste ağrı, göğüste rahatsızlık hissi, ödem (periferik, göz kapağı ve yüzde ödem dahil), ateş, titreme, enjeksiyon yeri ile ilgili reaksiyonlar (yanma dahil), ağrı

** Bir klinik çalışmada yer alan 5 hastada uygulanan 329 infüzyonda görülen bir adet aşırı duyarlılık reaksiyonu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir doz aşımı vakası rapor edilmemiştir.

Tromboembolik olaylar oluşabilir. Bkz. Bölüm 4.4.

A, B ve AB kan grubu olan hastalarda hemoliz gelişebilir. Bkz. Bölüm 4.4.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Anti-hemorajikler: kombine von Willebrand faktörü ve koagülasyon faktörü VIII

ATC kodu: B02BD06

Faktör VIII / von Willebrand faktör kompleksi farklı fizyolojik fonksiyonları olan 2 molekülden (faktör VIII ve von Willebrand faktörü) oluşmuştur. Hemofilisi olan bir hastaya infüze edildiğinde, faktör VIII hastanın dolaşımında von Willebrand faktörüne bağlanır. Aktive faktör VIII, aktive faktör IX için kofaktör görevi görür ve faktör X'un aktive faktör X'a dönüşümünü hızlandırır. Aktive olan faktör X ise protrombini trombine dönüştürür. Trombin ise fibrinojeni fibrine dönüştürür ve pıhtı oluşumu gerçekleştirebilir. Hemofili A, faktör VIII C düzeylerinin düşük seyrettiği cinsiyete bağlı herediter bir kan pıhtılaşma bozukluğudur; spontan veya travma sonrası eklemlere, kaslara ve iç organlara olan bol miktarda kanama ile seyreder. Yerine koyma tedavisiyle F VIII plazma düzeyleri yükseltilerek, faktör eksikliğinde ve kanama eğiliminde geçici bir düzelme sağlanabilir. von Willebrand faktörü (vWF), F VIII'i koruyucu bir protein olması yanında vasküler yaralanma bölgesinde trombosit adezyonuna aracılık eder, trombosit agregasyonunda rol alır ve von Willebrand hastalığında yerine koyma tedavisinde vazgeçilmez bir faktördür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

IMMUNATE'in farmakokinetik özellikleri ağır Hemofili A'sı (faktör VIII düzeyi $\leq$ %1 olan) olan kişilerde yapılan ölçümlerle belirlenmiştir. Plazma örnekleri merkezi bir laboratuvar da kromojenik F VIII ölçüm yöntemiyle analiz edilmiştir. Oniki yaşından büyük ve daha

önceden tedavi görmüş 18 hastada yapılan çaprazlamalı bir çalışmadan elde edilen farmakokinetik parametreler aşağıdaki tabloda verilmektedir.

Ağır hemofili A hastalığı olan 18 hastada IMMUNATE'in farmakokinetik parametrelerinin özeti (doz = 50 IU/kg):

Parametre	Standart				%90 Güven Aralığı
	Ortalama	Sapma	Medyan		
EAA _{0-∞} ([IUxsaat]/ml)	12.2	3.1	12.4		11.1 - 13.2
C _{maks} (IU/ml)	1.0	0.3	0.9		0.8 - 1.0
T _{maks} (saat)	0.3	0.1	0.3		0.3 - 0.3
Terminal yarılanma süresi (saat)	12.7	3.2	12.2		10.8 - 15.3
Klirens (ml/saat)	283	146	232		199 - 254
Ortalama kalış süresi (saat)	15.3	3.6	15.3		12.1 - 17.2
V _{ss} (ml)	4166	2021	3613		2815 - 4034
Basamaklı geri kazanım ([IU/ml]/[IU/kg])	0.020	0.006	0.019		0.016 - 0.020

Emilim:

Enjeksiyon sonrası plazmada ölçülen F VIII aktivitesi, beklenen plazma F VIII aktivitesinin %80-120'si kadar olur. Yapılan bir farmakokinetik çalışmada IMMUNATE enjeksiyonu sonrası in vivo ortalama FVIII düzeylerinin %100 olduğu gösterilmiştir.

Dağılım:

Uygulanan faktör VIII, normal faktör VIII'le aynı şekilde dağılıma uğrar. Plazma FVIII aktivitesi iki fazlı eksponansiyel düşüş göstermektedir. Başlangıç fazında, intravasküler ve diğer kompartmanlar arası dağılım (vücut sıvıları), 3-6 saatlik plazma eliminasyon yarılanma süresine göre gerçekleşmekte; FVIII'in yaklaşık olarak $\frac{2}{3}$ - $\frac{3}{4}$ kadarı dolaşımda kalmaktadır. İkinci ve yavaş fazda ise (muhtemelen FVIII tüketimini yansıtan faz) yarılanma süresi 8-20 saat arasında değişmektedir (ortalama 12 saat). Bu süre, biyolojik yarılanma süresi ile uyumludur. IMMUNATE ile gerçekleştirilen bu çalışmada, faktör VIII yarılanma süreleri modele bağlı ve bağlı olmayan yöntemlerle belirlenmiştir. Her iki durumda da 11 saatlik ortalama değerler bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Plazmada IMMUNATE'den gelen faktör VIII, normal faktör VIII'le aynı şekilde tüketilerek biyotransformasyona uğrar. Aktive FVIII plazmada yer alan aktive protein C, aktive FIX ve aktive FX ve plazmini içeren serin proteazlar tarafından parçalanarak inaktive olur.

Eliminasyon:

Faktör VIII normal yollardan tüketilir ve elimine edilir. LRP1 reseptörleri başta olmak üzere çeşitli hücre yüzey reseptörlerinin FVIII'in plazma klirensinde rol aldığı düşünülmektedir ancak FVIII'in klirens mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

IMMUNATE'in içerisinde yer alan insan koagülasyon faktörü VIII, insan plazmasının normal bileşenlerinden birisidir ve endojen faktör VIII gibi davranır.

Klasik güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, lokal tolerans ve immünojenite çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insanlarda spesifik bir zarar işaret etmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kuru toz içeren flakon:

- İnsan albümini
- Glisin
- Lizin hidroklorür
- Sodyum klorür
- Trisodyum sitrat-2H₂O
- Kalsiyum klorür-2H₂O

Çözücü:

- Steril Enjeksiyonluk Su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka bir ilaçla karıştırılmamalıdır.

Yalnızca birlikte verilen infüzyon seti ile uygulanmalıdır; insan koagülasyon faktörü VIII infüzyon için kullanılan başka setlerin iç yüzeyi tarafından emilerek tedavide başarısız kalınabilir.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

Sulandırılmış IMMUNATE çözeltisinin oda sıcaklığında kullanılırken yaklaşık olarak 3 saat kimyasal ve fiziksel stabilitesini koruduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik nedenlerle, sulandırma işlemi mikrobiyal kontaminasyon riskini tamamen ortadan kaldıracak şekilde kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı sürece sulandırıldıktan hemen sonra kullanılması önerilir. Hemen kullanılmadığı durumlarda, saklanma koşullarından kullanıcı sorumludur. Rekonstitüsyondan sonra tekrar buzdolabında saklanmamalıdır.

Ürün raf ömrü içindeyken yalnızca bir dönem olmak üzere 25°C altı oda sıcaklığında 6 ay süreyle tutulabilir. Böyle saklanıyorsa lütfen ürünün karton ambalajı üzerine oda sıcaklığında saklanmaya başladığı tarihi not ediniz. Oda sıcaklığında saklanmaya başlanan ürün tekrardan buzdolabında saklanmaz. Altı aylık saklama süresi dolduğunda kullanılmazsa atılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında saklanmalıdır ve transfer edilmelidir.

Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak amacıyla ambalajı içerisinde saklanmalıdır.

Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş ilacın saklanması için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; klorobutil lastip tıpa ile kapatılmış liyofilize toz içeren Tip II cam flakon, 5 mL enjeksiyonluk su içeren Tip II cam flakon ve enjeksiyon ve sulandırma için kit (1 filtre iğnesi, 1 transfer iğnesi, 1 havalandırma iğnesi, 1 tek kullanımlık şırınga, 1 tek kullanımlık iğne, 1 kanatlı infüzyon seti).

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir. Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Uygulamadan önce sulandırma için yalnızca ambalajındaki seti kullanınız. Koruyucu içermediğinden IMMUNATE uygulamadan hemen önce sulandırılmalıdır.

Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş tıbbi ürün, uygulama öncesinde görsel olarak partikül ve renk değişikliği açısından incelenmelidir. Çözelti berrak veya hafif opalesan olmalıdır. Bulanık ya da partikül içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

IMMUNATE infüzyonundan önce ve sonra, venöz uygulama cihazlarının içinden izotonik tuzlu su geçirilerek yıkanması önerilir.

UYGULAMAYI YAPACAK DOKTOR İÇİN TALİMATLAR

Kuru tozun uygulama öncesi sulandırılması:

Aseptik teknik kullanılmalıdır!

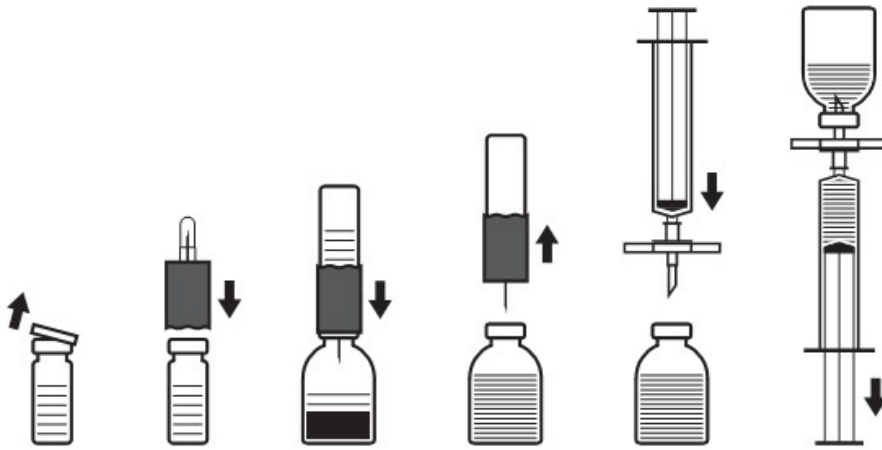
1. Çözücü içeren (enjeksiyonluk steril su) kapalı flakonı oda sıcaklığına kadar ısıtınız (maksimum 37°C).
2. Kuru toz flakonunun ve çözücü flakonunun koruyucu kapaklarını çıkarınız (Şekil A) ve her ikisinin de lastik tıplarını dezenfekte ediniz.
3. Transfer setinin dalgalı kenarını çözücü flakonunun üzerine yerleştiriniz ve bastırınız (Şekil B).
4. Transfer setinin koruyucu kapağını, açıkta kalan kısımlarına temas etmemeye dikkat ederek diğer tarafından çıkarınız.
5. Çözücü flakonuna takılı haldeyken transfer setini ters çevirerek, iğnesini kuru toz içeren flakonun tıpasına batırınız (Şekil C). Çözücü, kuru toz içeren flakonun vakumu sayesinde emilecektir.
6. Yaklaşık 1 dakika kadar bekledikten sonra transfer setinin bağlı olduğu çözücü flakon ile kuru toz içeren flakonun birbirinden ayırınız (Şekil D). Preparat kolaylıkla çözündüğünden, flakonun sadece gerekiyorsa hafifçe sallayınız. FLAKON İÇERİĞİNİ ÇALKALAMAYINIZ. İÇERİĞİNİ ENJEKTÖRE ÇEKMENİN HEMEN ÖNCESİNE KADAR, KURU TOZ İÇEREN FLAKONU TERS ÇEVİRMEYİNİZ.

7. Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirdikten sonra, uygulama öncesinde görsel olarak partikül ve renk değişikliği açısından incelenmelidir. Sulandırma için gerekli uygulamalar tam olarak doğru bir şekilde yapılsa dahi, birkaç küçük partikül gözle görülebilir. Ambalaj içeriğinde bulunan filtreli set, bu partikülleri uzaklaştıracaktır. Ambalaj etiketinde belirtilen farmasötik olarak etkili madde içeriğinde azalma olmayacaktır.

Uygulama:

Aseptik teknik kullanılmalıdır.

1. Tıpadan kopan lastik parçalarının ilaçla birlikte uygulanmasına engel olmak için (mikroemboli riski) ambalajdaki filtreli seti kullanınız. Çözünmüş preparatı çekmek için filtreli seti, ambalajdaki tek kullanımlık enjektöre takınız ve lastik tıpayı batırınız (Şekil E).
2. Enjektörü filtreli setten bir an için ayırınız. Kuru toz içeren flakona hava girecek ve oluşmuş köpük kaybolacaktır. Bundan sonra, filtreli set aracılığıyla çözeltiyi enjektöre çekiniz (Şekil F).
3. Enjektörü filtreli setten ayırınız ve ambalajdaki kelebek infüzyon seti (ya da tek kullanımlık iğne) ile çözeltiyi yavaş olarak (enjeksiyon hızı dakikada 2 mL'yi aşmamalıdır) intravenöz olarak uygulayınız.



Şek. A

Şek. B

Şek. C

Şek. D

Şek. E

Şek. F

Uygulamadan sonra, ambalaj içindeki enjektörle ve/veya infüzyon setiyle beraber, kullanılmış olan bütün iğneler lokal gerekliliklere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Eczacıbaşı Shire Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. Levent-Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/116

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.02.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ