

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HAEMATE P 1000 IU / 2400 IU I.V. enjeksiyon/infüzyon için toz ve çözücü

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

İnsan Koagülasyon Faktör VIII (FVIII: C- Faktör VIII Aktivitesi) 1000 IU (66,6 IU/ mL)

Von Willebrand Faktör (VWF: RCo- Ristosetin Kofaktör Aktivitesi) 2400 IU (160 IU/ mL)

HAEMATE P 1000 IU'de; Von Willebrand Faktör için spesifik aktivite yaklaşık 3–17 VWF: RCo/mg protein, Faktör VIII için spesifik aktivite 2- 6 IU FVIII/mg protein'dir.*

* Faktör VIII'in potens değeri (IU) Avrupa Farmakopesi Kromojenik Analiz Yöntemi'ne göre hesaplanır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 40-80 mg

Sodyum sitrat 70-140 mg

Sodyum hidroksit (eser miktarda pH ayarlamak için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon ya da infüzyon içintoz ve çözücü

Hazırlanmış çözelti renksiz, berrak ila hafif opalesan bir çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Von Willebrand hastalığında (VWH) hemoraji ya da cerrahi kanamaların tedavisinde ve profilaksisinde, tek başına desmopressin (DDAVP) tedavisinin yetersiz kaldığı ya da kontrendike olduğu durumlarda kullanılır.

Hemofili A (konjenital Faktör VIII eksikliğinde) hastalığında kanamaların profilaksisi ve tedavisinde kullanılır.

HAEMATE P sonradan kazanılmış Faktör VIII eksikliğinde ve Faktör VIII' e karşı antikor geliştiren hastaların tedavisinde kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Uygulanacak doz; hastanın klinik durumuna, kanamanın şiddetine, ölçülen VWF ve FVIII eksikliğinin derecesine göre, bu konuda uzman doktorlar tarafından belirlenmelidir.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Von Willebrand hastalığının tedavisinde;

Genellikle, 1 IU /kg VWF: RCo uygulanması halinde; VWF: RCo sirkülasyon seviyesi 0.02 IU/ mL (% 2) oranında artar.

VWF: RCo seviyesi 0.6 IU/mL' den (%60) büyük ve FVIII: C seviyesi 0.4 IU/mL' den (%40) büyük olmalıdır.

Kanamamanın durması için vücut ağırlığına göre; 40 – 80 IU/ kg VWF ve 20 – 40 IU FVIII/ kg kullanılması tavsiye edilir.

Başlangıç dozu için gereken miktar 80 IU/ kg VWF' dür. Özellikle Tip III Von Willebrand hastalarında, gerekli seviyenin korunabilmesi için diğer tiplere göre daha fazla doz uygulanması gerekebilir.

Cerrahi müdahalelerde ve şiddetli travmalarda hemorajinin önlenmesinde;

Aşırı kanamadan korunmak için kanama sırasında ya da sonrasında cerrahi müdahalelerden 1 ya da 2 saat önce enjekte edilmelidir. Uygun doz her 12 – 24 saat arasında tekrarlanmalıdır.

İçeriğinde VWF bulunduran FVIII preparatlarıyla yapılan uzun süreli tedavilerde, hastada FVIII seviyesinde aşırı artış görülebileceği dikkate alınmalıdır. Tedaviden 24- 48 saat sonra

verilen FVIII dozunun azaltılması veya doz intervalinin genişletilmesi kontrolsüz FVIII artışını engelleyecektir.

Hemofili A hastalığının tedavisinde;

Uygulanacak FVIII seviyesi miktarı uluslararası birim (IU) olarak belirlenir ve FVIII ürünleri için güncel WHO standardı ile hesaplanır. Plazmadaki FVIII aktivitesi (FVIII-C) ya yüzde olarak (normal insan plazması) ile ilgili olarak ya da IU (plazmadaki FVIII için belirlenen uluslararası standarda göre) ifade edilir.

1 IU FVIII-C normal insan plazmasındaki 1 mL FVIII miktarına eşdeğerdir.

Gerekli FVIII miktarı hesaplanırken deneysel bulgular temel alınır.

Vücut ağırlığının her 1 kg için 1 IU FVIII plazmadaki FVIII aktivitesini normal aktivitenin %2 oranında artırır (2 IU/ kg).

Gerekli miktar aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

Vücut Ağırlığı (kg) x İstenen FVIII miktarı (% ya da IU/ dL) x 0.5

Uygulama miktarı ve uygulama sıklığı her bir bireyin klinik etkinlik düzeyine göre belirlenir.

Aşağıdaki hemorajik olgularda faktör VIII düzeyi o döneme ait plazma aktivitesi düzeyinin (normalin %' si ya da IU/dL olarak) altına düşmemelidir.

Aşağıdaki tablo ameliyatlardaki ve kanamalı olgularda kullanılacak dozun miktarını belirleyebilmek için kullanılabilir:

Hemoraji derecesi/ Cerrahi müdahalenin tipi	Gerekli FVIII seviyesi (% ya da IU/dL)	Doz sıklığı (saat) /Tedavinin süresi (gün)
Hemoraji		
Erken hemartroz, kas kanamaları ya da oral kanamalar	20 - 40	Her 12 – 24 saatte bir yapılır. En az 1 gün boyunca kanama boyunca acısı ve kanamanın şiddeti azalıncaya kadar

		infüzyon tekrar edilir.
Daha yoğun hemartroz: Kas kanamaları, ya da hematom	30 - 60	Acısı ve kanamanın şiddeti azalıncaya kadar 3 –4 gün boyunca infüzyon her 12 ila 24 saat de bir tekrar edilir.
Hayati tehlike yaratan hemoraji	60 - 100	İyileşme gerçekleşinceye kadar infüzyon 8 ila 24 saatte de bir tekrar edilir.
Cerrahi		
Diş çekilmesi gibi küçük müdahalelerde	30 - 60	Her 24 saat de bir 1 gün boyunca iyileşme gerçekleşinceye kadar infüzyon tekrar edilir.
Büyük cerrahi müdahalelerde	80 - 100 (preoperatif ve postoperatif)	Yeterli iyileşme gerçekleşinceye kadar infüzyon her 8 ila 24 saatte bir tekrar edilir. Sonraki 7 gün boyunca Faktör VIII seviyesi en az % 30 – % 60 (IU/dL) oluncaya kadar tedaviye devam edilir.

Tedavinin devam ettiği sırada tekrarlanan infüzyon periyodu ve uygun görülen faktör VIII seviyesi belirtilmelidir. Özellikle majör cerrahi girişim olgularında, yerine koyma tedavisinin koagülasyon analiziyle (plazma faktörü VIII aktivitesi) titiz olarak izlenmesi zorunludur. Faktör VIII' e cevap verme durumu bireylerde farklılık gösterebilir.

Ciddi hemofili A hastalığı olanlarda kanamaya karşı uzun süreli profilaksi için 2 ila 3 günlük aralıklarla, vücut ağırlığının her kg. için 20 ila 40 IU faktör VIII verilmelidir. Eğer gerekiyorsa başka tedavi önlemleri de alınmalıdır.

Bazı durumlarda özellikle genç hastalarda uygulanacak doz aralıklarını kısaltmak ya da yüksek dozlarda uygulamak gerekebilir.

Hastalar, faktör VIII inhibitörlerinin gelişimi açısından izlenmelidir. Eğer beklenen faktör VIII aktivite plazma seviyesi elde edilemezse ya da uygun doz ile kanama kontrol altına alınmazsa faktör VIII inhibitörlerinin varlığına karar vermek için analiz yürütülmelidir. Hastada yüksek seviyede inhibitör varlığında, faktör VIII tedavisi etkisiz olabilir ve diğer tedavi yöntemleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı hastaların tedavisi hemofili ile ilgili

deneyimleri fazla olan doktorlar tarafından yürütülmelidir. Ayrıca bakınız 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uygulama şekli:

HAEMATE P intravenöz yolla uygulanır.

Ürünü hazırlandığında uygulamadan önceki sıcaklığı oda ya da vücut sıcaklığında olmalıdır. Hastanın rahat edebileceği bir yerde intravenöz yolla yavaş bir şekilde uygulanır. Ürün şırınga içine çekilir çekilmez hemen kullanılmalıdır.

Yüksek dozda faktör uygulanması gerekli olan durumlarda bu uygulama infüzyon olarak yapılabilir. Bunun için kullanıma hazır ürün uygun bir infüzyon sistemine transfer edilir.

Enjeksiyon ya da infüzyon dakikada 4 mL'yi geçmemelidir. Ani değişimler için hasta gözlenmelidir. Eğer HAEMATE P kullanımı ile ilgili herhangi bir değişiklik meydana gelirse infüzyon oranı düşürülebilir ya da uygulama kesilebilir ve hastanın klinik koşulları belirlenmelidir. (Ayrıca bakınız Bölüm 4.4.)

Genel talimatlar:

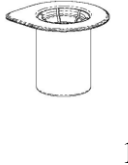
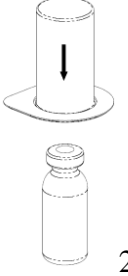
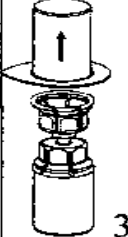

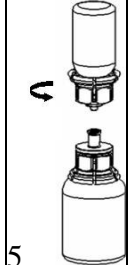
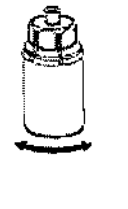
Çözelti berrak veya hafif opak olmalıdır. Filtre edildikten/çekildikten sonra (aşağıya bakınız) hazırlanmış ürün uygulanma öncesi çökeltiye veya renk bozulmasına karşı göz ile incelenmelidir. Artık içeren (kalıntı/parçacık) veya berrak olmayan çözeltileri kullanmayınız. Mix2Vial setini içeren filtreler artık içeren kalıntı ya da parçacıkları tamamiyle söker. Filtrasyon doz hesaplarını etkilemez. Çözeltiyi, filtrasyondan sonra da toz parçacıkları ya da partiküller içeriyorsa kullanmayınız.

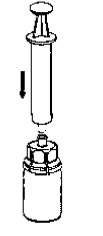
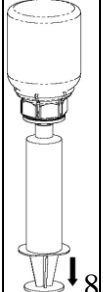
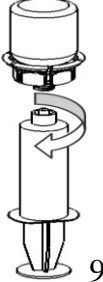
Hazırlanma ve enjektöre çekilme aseptik şartlarda gerçekleştirilmelidir.

Uygulama sonrası kullanılmayan ürün veya atık madde, yerel gerekliliklere uygun şekilde bertaraf edilmelidir.

Hazırlanması:

Çözücüyü oda sıcaklığına getiriniz. Toz ve çözücü flakonlarının kapaklarının çıkarıldığından ve stoperlerin aseptik bir solüsyonla silinerek Mix2Vial paketinin açılmasından önce kendiliğinden kurduğundan emin olunuz.

		<p>1.Kapağı soyarak Mix2Vial paketini açınız. Mix2Vial' i blister paketinden çıkarmayınız.</p>
		<p>2. Çözücü flakonunu düz ve temiz bir yüzey üzerine yerleştiriniz ve flakonunu sıkıca tutunuz. Blister paketi ile birlikte aldığınız Mix2Vial setinin mavi adaptör ucunun tepe noktasını çözücü flakonun stoperinin üzerine doğru itiniz.</p>
		<p>3. Kenarından tutarak ve dikey şekilde yukarıya doğru çekerek, blister paketini Mix2Vial setinden dikkatlice çıkarınız. Sadece blister paketini çekerek çıkardığınızdan ve Mix2Vial setini çıkarmadığınızdan emin olun.</p>
		<p>4. Toz flakonunu düz ve sağlam bir zemin üzerine yerleştiriniz. Çözücü flakonunu takılı olan Mix2Vial setiyle birlikte ters çevirin ve saydam adaptör ucunun tepe noktasını, toz flakonun stoperinden aşağıya doğru bastırınız. Çözücü otomatik olarak toz flakonunun içine akacaktır.</p>
		<p>5. Bir elinizle Mix2Vial setinin ürün tarafını, diğer elinizle de çözücü tarafını tutunuz ve ürünün çözülmesi sırasında aşırı köpük oluşmasını önlemek için seti dikkatli bir şekilde iki parçaya ayırınız. Çözücü flakonunu mavi Mix2Vial adaptörü takılı şekilde atınız.</p>
		<p>6. Tozun tamamen çözüldüğünden emin oluncaya kadar ürün flakonunu saydam adaptör takılı şekilde hafifçe sağa sola çeviriniz. Çalkalamayınız.</p>

		<p>7. Boş, steril bir şırıngaya hava çekiniz. Ürün flakonu yukarıya doğru iken, şırıngayı Mix2Vial'ın Luer Lock bağlantı parçasına bağlayınız. Ürün flakonuna hava enjekte ediniz.</p>
		<p>8. Şırınganın pistonunu basılı tutarak sistemi baş aşağı çeviriniz ve konsantreyi, pistonu yavaşça geriye çekerek şırıngaya alınız.</p>
		<p>9. Çözelti şırıngaya aktarıldıktan sonra, şırınganın gövdesini sıkıca tutunuz (şırınganın sapını aşağıya bakacak şekilde tutarak) ve saydam Mix2Vial adaptörünü şırıngadan ayırınız.</p>

Çözeltiyi hemen yavaş intravenöz enjeksiyonla veya infüzyonla uygulayınız. Ve ürün dolu şırıngaya kanın girmediğinden emin olunuz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

HAEMATE P' nin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili yapılan bir klinik çalışma yoktur. Bu nedenle HAEMATE P' nin bu hastalarda kullanımında tedbirli olunmalı ve hasta açısından yarar/ zarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Hemofili A hastalığına sahip çocuklarda HAEMATE P' nin dozu ile ilgili herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle çocuk vücut ağırlığı (kg'da) başına dozun ayarlanmasıyla kullanılabilir. İnfüzyon hızı düşük tutulmalıdır. HAEMATE P' nin çocuklarda kullanımında tedbirli olunmalı ve çocuk açısından yarar/ zarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

HAEMATE P' nin 65 yaş üzerindeki yaşlı hastalarda kullanımı üzerine ve tedaviye cevapta yaşlılar ve gençler arasında farklılık olmadığını gösterebilecek klinik çalışmalar yeterli değildir.

Bu nedenle HAEMATE P' nin yaşlılarda kullanımında tedbirli olunmalı ve yaşlı kişiler açısından yarar/ zarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

HAEMATE P' nin bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs Güvenliği

HAEMATE insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. HAEMATE' da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüslerin etkisi için önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirus B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirus B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Hasta ile ürün serisi arasındaki bağıntıyı koruyabilmek amacı ile, hastaya her HAEMATE P uygulandığında ürünün ismi ve seri numarasının kayıt edilmesi önemle tavsiye edilmektedir.

HAEMATE P kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşuların (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

İntravenöz protein ürünlerinin kullanımında, alerjik tipi aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonlarının neden olacağı ürtiker, genel ürtiker, göğüste sıkışma, göğüste hırıltı, hipotansiyon ve anafilaksi için bilgilendirilmelidir. Bu semptomlar görüldüğü takdirde hastaya ilacın kullanımını derhal kesmesi ve doktoruna başvurması gerektiği söylenmelidir. Hasta şoka girerse; şok tedavisinde geçerli olan tıbbi standart tedaviler uygulanmalıdır.

Von Willebrand Hastalığı

Özellikle klinik ve labaratuvar risk faktörleri bilinen (örn; tromboprofilaksi uygulanmadan ameliyat öncesi periyot, erken olmayan mobilizasyon, obezite, aşırı doz, kanser) hastalarda pulmoner embolizmi içeren trombotik olayların meydana gelme riski vardır. Bu nedenle risk altındaki hastalar, olası trombozis belirtilerinin erken safhada teşhis edilebilmesi için yakinen takip edilmelidirler. Mevcut öneriler doğrultusunda, venöz tromboembolizme karşı profilaksi sağlanmalıdır.

VWF ürünleri kullanıldığında, hastada Faktör VIII aktivitesi (FVIII: C) seviyesinin aşırı ve kontrolsüz yükselmesini önlemek için tedavi devam ettiği sürece hastalar uzman bir doktor tarafından sürekli gözlenmelidir. İçeriğinde FVIII bulunduran VWF ürünleri alan hastalar, plazmadaki FVIII: C seviyesinin sürekli artışını önlemek için takip edilmelidir. FVIII: C seviyesinin aşırı yükselmesi trombotik vakaların oluşma riskini artırır, bu nedenle anti-trombotik önlemler göz önünde bulundurulmalıdır.

Von Willebrand olan hastalarında başta Tip III hastaları olmak üzere VWF' ye karşı doğal olarak antikor (inhibitör) gelişebilir. Eğer uygulanan doz ile plazmada istenen FVIII: C seviyesine ulaşamaz veya kanama kontrol altına alınamaz ise, uygulanacak doz için VWF inhibitörü performansı tekrar hesaplamalıdır. İnhibitör seviyesi yüksek olan hastalarda tedavinin etkin olmadığı ve diğer terapötik olasılıklar düşünülmelidir.

Hemofili A

İnhibitörler

Faktör VIII'e karşı nötralize edici antikor (inhibitörler) oluşumu, hemofili A hastalarının tedavisinde bilinen bir komplikasyondur. Bu inhibitörler genellikle faktör VIII prokoagülan aktiviteye yönelik olan IgG immüno globülinleridir ve modifiye tetkik kullanılarak her ml plazmada Bethesda Ünitesi (BU) olarak ölçülür. İnhibitör gelişme riski, faktör VIII'e maruziyetin yanı sıra hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve bu risk ilk 50 maruziyet gününde en yüksek seviyededir; ancak risk yaygın görülmemesine rağmen yaşam boyu devam eder. İnhibitör gelişiminin klinik önemi inhibitör titresine bağlı olacaktır; düşük titrenin teşkil ettiği yetersiz klinik yanıt riski, yüksek titreli inhibitörlere kıyasla daha az olacaktır. Genel olarak, koagülasyon faktörü VIII ürünleri ile tedavi edilen tüm hastalar, uygun klinik gözlem ve laboratuvar testleri ile inhibitörlerin gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Eğer beklenen faktör VIII aktivitesinin plazma düzeylerine ulaşılamazsa veya yeterli doz ile kanama kontrol altına alınamazsa faktör VIII inhibitörü varlığı açısından test yapılmalıdır. İnhibitör düzeyleri yüksek olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. Böyle hastaların tedavisi hemofili ve faktör VIII inhibitörleri tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yönlendirilmelidir. Kardiyovasküler olaylar

Halihazırda kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda FVIII ile gerçekleştirilen ikame tedavisi kardiyovasküler riski artırabilir.

Kateter ile ilişkili komplikasyonlar

Eğer bir santral venöz kateter gerekiyorsa, kateterle ilişkili lokal enfeksiyonlar, bakteremi ve kateter yeri trombozu da dahil olmak üzere komplikasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.

HAEMATE P her 1000 IU'da 3,043 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

HAEMATE P diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır ve ilacın infüzyonu ayrı bir damardan yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

HAEMATE P' nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

HAEMATE P' nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. HAEMATE P gebelik döneminde gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Bu durum Von Willebrand Hastalığı için farklıdır. Çünkü bu hastalık otozomal kalıtsal bir hastalıktır. Kadınlar erkeklere göre daha fazla etkilenir, çünkü kanama riski daha fazladır (örneğin menstürasyon, hamilelik, doğum ve jinekolojik komplikasyonlar gibi). Pazarlama deneyimlerine dayanılarak Von Willebrand Faktör; akut kanamaların önlenmesinde ve tedavisinde önerilmektedir. Bununla birlikte hamile veya emziren kadınlarda Von Willebrand Faktör kullanımı ile ilgili herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle, VWF ve FVIII preparatları gebelik döneminde gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Etkin maddenin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Etkin maddenin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da HAEMATE P tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp

kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve HAEMATE P tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

HAEMATE P' nin fertilite üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğu bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanmaya etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aşırı duyarlılık ya da alerjik reaksiyonlar (bunlar arasında anjiyoödem, infüzyon bölgesinde yanma ve batma, titreme, sıcak basması, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, kan basıncında düşme, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum yer alabilir) nadiren gözlenmiştir ve bazı olgularda şiddetli anafilaksiye kadar ilerleyebilir (şok dahil).

HAEMATE P de dahil olmak üzere faktör VIII ile tedavi edilmiş hemofili A hastalarında nötralize edici antikörler (inhibitörler) gelişebilir (bkz. bölüm 5.1). Bu tür inhibitörler oluşursa, durum, yetersiz klinik yanıt şeklinde kendini gösterebilir. Bu gibi durumlarda uzman hemofili merkezleriyle bağlantı kurulması önerilmektedir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıda sunulan tablo MedDRA sistem organ sınıflandırmasına göre dir.

Sıklıklar şu sıraya göre değerlendirilmiştir: çok yaygın ($\leq 1/10$), yaygın ($\leq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\leq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\leq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sınıfı	Sistem	Organ	Advers Reaksiyon	Sıklık
Kan ve lenf hastalıkları		sistemi	Hipervolemi	Bilinmiyor
			Hemoliz	Bilinmiyor
			VWF inhibisyonu	Çok seyrek
			FVIII inhibisyonu	Yaygın olmayan (TGH)* Çok yaygın (HTGH)*
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite (Alerjik reaksiyonlar)	Çok seyrek
Vasküler hastalıklar			Tromboz	Çok seyrek
			Tromboembolitik olaylar	Çok seyrek

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş	Çok seyrek
---	------	------------

* Sıklık, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı, tüm FVIII ürünleri ile yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. TGH'ler = daha önce tedavi görmüş hastalar, HTGH'ler = daha önce tedavi görmemiş hastalar”

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

- *Kan ve lenf sistemi hastalıkları*

Çok büyük veya sık sık tekrarlanan dozlara ihtiyaç duyulduğunda veya inhibitörler mevcut olduğunda veya cerrahi öncesi ve sonrası bakım söz konusu olduğunda; tüm hastalar hipervolemi belirtileri açısından izlenmelidir. İlave olarak, kan grubu A, B ve AB olan hastalar intravasküler hemoliz belirtileri ve/veya hematokrit değerlerinde azalma açısından izlenmelidir.

- *Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*

Çok nadir durumlarda, ateş gözlenebilir.

- *Bağışıklık sistemi hastalıkları*

Hipersensitivite veya alerjik reaksiyonlar (anjioödem, infüzyon bölgesinde yanma ve batma, titreme, kızarma, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum kusma) çok seyrek olarak gözlenmiştir ve bazı vakalarda şiddetli anafilaksiye (şok dahil) ilerleyebilir.

Von Willebrand Hastalığı

- *Kan ve lenf sistemi hastalıkları*

VW hastalığı olan hastalar, özellikle tip 3 hastalar, çok seyrek olarak VWF'ye karşı nötralize edici antikorlar (inhibitörler) geliştirebilirler. Bu tür inhibitörler meydana gelirse; durum kendini yetersiz bir klinik cevap olarak gösterir. Bu tür antikorlar tetikleyicidir ve eş zamanlı olarak anafilaktik reaksiyonlar meydana gelebilir. Bu nedenle, anafilaktik reaksiyon yaşayan hastalar bir inhibitör varlığı açısından değerlendirilmelidir.

Tüm bu durumlarda, uzmanlaşmış bir hemofili merkezi ile temasa geçilmesi tavsiye edilir.

- *Vasküler hastalıklar*

Çok seyrek olarak, trombotik/tromboembolik olay (pulmoner emboli) riski vardır.

VWF ürünleri alan hastalarda, sürekli aşırı FVIII:C plazma seviyeleri trombotik olay riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.4.).

Hemofili A

- *Kan ve lenf sistemi hastalıkları*

Nötralize edici antikorların (inhibitörlerin) gelişmesi, Haemate P de dahil olmak üzere, faktör VIII ile tedavi edilen hemofili A hastalarında ortaya çıkabilir. Bu tür inhibitörler meydana gelirse, durum kendini yetersiz bir klinik cevap olarak gösterir. Bu gibi durumlarda, uzmanlaşmış bir hemofili merkezi ile temasa geçilmesi tavsiye edilir.

Bulaşabilir ajanlara ilişkin güvenlik için bölüm 4.4'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklardaki advers reaksiyonların sıklığı, türü ve şiddetinin yetişkinlerdeki ile aynı olması beklenir.

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

Bugüne kadar VWF ve FVIII'in yüksek dozda ve aşırı kullanımından kaynaklanan herhangi bir yan etki raporu bildirilmemiştir. Bununla birlikte, yüksek dozda FVIII ile VWF içeren ürünlerin kullanımında trombozis riski unutulmamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler: Koagülasyon Faktörleri, Von Willebrand Faktör ve Koagülasyon Faktör VIII kombinasyonu

ATC Kodu: B02BD06

Etki Mekanizması:

Von Willebrand Faktör

HAEMATE P insan vücudunda doğal olarak bulunan VWF ile aynı şekilde etki eder.

VWF eksikliği olan hastalarda hemostatik anormalliklerin düzeltilmesi için uygulanan VWF iki şekilde görev yapar:

1. VWF, vasküler zedelenmenin olduğu vasküler subendotelyumda trombosit adezyonunu sağlar (hem vasküler subendotelyuma bağlanarak hem de trombosit yüzeyine bağlanarak), primer hemostaz sağlayarak kanama zamanını kısaltır.

İçerikte bulunan yüksek miktardaki büyük moleküler ağırlıklı VWF-multimerler sebebiyle bu etki çok kısa zamanda oluşur.

2. VWF içeren ürünler FVIII eksikliğinin düzeltilmesinde daha geç etki gösterirler. İntravenöz uygulamada VWF endojen FVIII' e (hasta tarafından normal olarak üretilen) bağlanır ve böylece bu faktörün stabilizasyonunu sağlayarak hızlı bir şekilde indirgenmesini engeller. Bundan dolayı, saf VWF' ün (çok düşük miktarda FVIII içeren VWF ürünü) FVIII seviyesini normale getirmesi ikincil bir etkidir ve ilk infüzyondan bir müddet sonra gerçekleşir.

FVIII içeren VWF preparatları ise ilk infüzyondan sonra hemen FVIII: C seviyesini yeniden yapılandırarak normal seviyesine getirir.

Faktör VIII

HAEMATE P, insan vücudunda bulunan endojen FVIII ile aynı etkileri gösterir. Hemofilik hastalara infüzyon yapıldığı zaman FVIII hastanın dolaşımındaki VWF' e bağlanır.

Aktive edilmiş Faktör VIII, aktive edilmiş Faktör VIII kofaktörü gibi davranarak, Faktör X' un aktive edilmiş Faktör X' a dönüşmesini hızlandırır. Aktive olan Faktör X, protrombini trombin haline çevirir. Daha sonra trombin fibrinojeni fibrine dönüştürür ve pıhtılaşma gerçekleştirilir.

Hemofili A, cinsiyet ile bağlantılı, FVIII seviyesinin kanda düşmesi sonucu oluşan kan koagülasyon bozukluğunun görüldüğü kalıtsal bir hastalıktır. Kendi kendine, bir kaza sonucu veya bir cerrahi travma sonucu eklem, kas ve iç organlar içine fazla kanama oluşması ile sonuçlanır. Faktör VIII ile yerine koyma tedavisi ile hastada FVIII seviyesi yükselir ve böylece kanama bozukluğunun kısa süreli olarak düzeltilmesi sağlanır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

HAEMATE P' nin farmakokinetiği kanama olmayan durumdaki 28 VWF hastası (Tip I n=10; Tip IIA n=10; Tip IIM n=1; Tip III n=7) üzerinde değerlendirilerek aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

Emilim:

Von Willebrand Faktör:

Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç direkt kana karışır. VWF: RCo (Ristosetin kofaktör aktivitesi) doruk plazma düzeyine genellikle enjeksiyondan sonraki 50 dakika içinde erişilir.

Faktör VIII:

Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç direkt kana karışır.

İntravenöz enjeksiyon sonrasında, plazmadaki Faktör VIII aktivitesi (FVIII: C) hızla yükselir bunu hızlı bir düşüş izler ve sonradan aktivitedeki düşme yavaş olarak azalan bir ivme gösterir. FVIII doruk seviyesi enjeksiyondan 1 ile 1.5 saat içinde erişir.

Dağılım:

Von Willebrand Faktör:

Ortalama Tutulma Süresi (MRT) 13.7 saat (3.0 – 44.6 saat)

Plazma Konsantrasyon-Zaman Eğrisinin Altında Kalan Alan (EAA): 1664 IU/ dL X saat (aralık: 142-3846 IU/ dL X saat)

Faktör VIII:

Ortalama Tutulma Süresi (MRT) 19.0 saattir (14.8 - 40.0 saat)

Plazma Konsantrasyon-Zaman Eğrisinin Altında Kalan Alan (EAA): 36.1 { % X saat } / { IU/ kg } (14.8 – 72.4 { % X saat } / { IU/ kg })

Biyotransformasyon:

Von Willebrand Faktör:

VWF: RCo aktivitesi için in vivo geri kazanım $1.9 \{ (IU/ dL) / (IU/ kg) \}$ dir (aralık: 0.6-4.5 { (IU/ dL)/(IU/ kg) }

Faktör VIII:

Faktör VIII için in vivo geri kazanım ortalama her IU/ kg için: 1.73 IU/ dL' dir (her IU/ kg için 0.5- 4.13 IU/ dL)

Eliminasyon:

Von Willebrand Faktör:

VWF: RCo' nin ortalama terminal yarılanma zamanı (iki kompartımanlı model için) 9.9 saattir (2.8 – 51.1 saat). Başlangıcındaki ortalama yarılanma ömrü 1.47 saattir (0.28-13.86 saat)

Ortalama klerens 4.81 mL/ kg/ saat (aralık: 2.08-53.0 mL/ kg/ saat).

Faktör VIII:

Hemofili A hastalarında ortalama yarılanma zamanı 12.6 saat (5.0- 27.7 saat)

Ortalama klerens 2.8 mL /saat/ kg (1.4 – 6.7 mL/ saat/ kg)

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Von Willebrand Faktör:

Doz cevap ilişkisi doğrusaldır.

Faktör VIII:

Doz cevap ilişkisi doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

HAEMATE P etken madde olarak insan plazmasından elde edilen Faktör VIII ve Von Willebrand Faktör içerir. HAEMATE P' nin tek doz uygulanması çeşitli hayvan türlerinde toksik etki göstermemiştir. Heterolog insan proteini uygulanmasıyla izlenen antikor gelişimi nedeniyle sıradan hayvan kobaylarında tekrarlanan dozlarla (kronik toksisite, kanserojenik, mutajenik) yapılan ön klinik çalışmalar uygun bir performans göstermez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

İnsan albumin

Aminoasetik asit

Sodyum klorür

Sodyum sitrat

Sodyum hidroksit ya da hidroklorik asit (az miktarda pH ayarlayıcı)

Enjeksiyonluk su 15 mL

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır, sıvısı ve çözücüsü bu bölüm 6.1.' deki durumdan hariç tutulmalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

HAEMATE P'yi 25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız. Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.

Kullanıma hazırlandıktan sonraki fizikokimyasal stabilite oda sıcaklığında 48 saat olarak ispatlanmıştır (maksimum 25°C). Mikrobiyolojik olarak bakıldığında HAEMATE P koruyucu içermez, sulandırılarak kullanıma hazırlanan ürünler hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmayacak ise oda sıcaklığında en çok 8 saat bekletilebilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Plastik disk ve alimünyum kapaktan oluşan lastik infüzyon tıpası ile mühürlenmiş Tip II camdan (Avr. Far.) yapılmış renksiz enjeksiyon flakonları.

Çözücü flakon (enjeksiyonluk su): Plastik disk ve alimünyum kapaktan oluşan lastik infüzyon tıpası ile mühürlenmiş renksiz Tip I (Avr. Far) camdan yapılmış enjeksiyon flakonları.

HAEMATE P 1000 IU / 2400 IU içeriği:

1 adet toz içeren flakon

1 adet 15 mL enjeksiyonluk su içeren flakon

2 adet alkollü bez

1 filtre transfer aracı 20/20 (Mix2Vial)

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

Herhangi bir kullanılmamış ürünveya atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

CSL Behring Biyoterapi İlaç

Dış Ticaret Anonim Şirketi

Büyükdere Cad. Apa Giz Plaza

No:191 K:14

Levent 34394, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/678

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.08.2015

Ruhsat yenileme tarihi

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ

.../.../...