

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

FANHDI 1000 I.U./10 mL IV enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakonda; 1000 I.U. insan koagülasyon faktörü (Faktör VIII) içeren enjeksiyon için liyofilize toz bulunur.

Ürün, 10 mL enjeksiyonluk suda çözüldükten sonra, yaklaşık olarak 100 I.U./mL insan koagülasyon faktörü VIII içerir.

Potens I.U. olarak, Avrupa Farmakopesi'ndeki kromojenik tayin metodu ile saptanır. FANHDI'nin spesifik aktivitesi, dozuna bağlı olarak en az 10 I.U./mg protein'dir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için liyofilize toz

Beyaz ya da açık sarı renkli toz içeren flakon ve enjeksiyonluk su içeren enjektör.

Çözelti berrak veya hafif opalesan olmalıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik Endikasyonlar

FANHDI, hemofili A hastalığına (konjenital faktör VIII eksikliği) bağlı olarak ortaya çıkan kanamanın tedavisi veya profilaksisinde endikedir. FANHDI, yetersiz olan pıhtılaşma faktörünün yerini geçici olarak alarak, kanamalı olayların engellenmesine ya da kontrol altına alınmasına; acil ya da planlı cerrahi müdahalelere olanak verir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi hemofili konusunda uzman bir doktor tarafından başlatılmalı ve devam ettirilmelidir. FANHDI'nin tedavi dozu ve süresi her hastanın gereksinimine göre ayarlanmalıdır.

Faktör VIII'ün ünite sayısı, Uluslararası Ünite (I.U.) olarak belirtilir. Plazmadaki faktör VIII aktivitesi yüzde olarak (normal insan plazmasına göreceli olarak) veya I.U. şeklinde (plazmadaki faktör VIII için uluslararası standarda göreceli olarak) tanımlanır.

Faktör VIII aktivitesinin 1 I.U.'si, normal insan plazmasınının 1 mL' si içindeki faktör VIII miktarına eşdeğerdir. Faktör VIII'in gerekli dozunun hesaplanması; vücut ağırlığının kg'ı başına 1 I.U. faktör VIII'in plazma faktör VIII aktivitesini, normal aktivitenin yaklaşık olarak % 2 kadar yükselttiği şeklindeki ampirik bulguya dayanmaktadır.

Gerekli dozaj aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

Gerekli faktör VIII ünitesi (I.U.) = Vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör VIII artışı (%) (I.U./mL) x 0.5

FANHDI ile tedavi sırasında hastaların plazma FVIII düzeyleri saptanmalı ve monitörize edilmelidir. Bu özellikle cerrahi durumlarda önemlidir.

Hemoraji düzeyi/ Cerrahi Prosedür Tipi	Gereken Faktör VIII Düzeyi (%) (I.U./dl)	Doz sıklığı (saat)/ Terapi Süresi (gün)
Hemoraji		
Erken hemartrosiz, kas kanaması veya oral kanama	20-40	En az 1 gün, ağrının çözülmesi ve iyileşmenin sağlanmasına kadar 12- 24 saatte bir tekrarlanır.
Çok yaygın hemartro- siz, kas kanaması veya hematom	30-60	3-4 gün süreyle, 12-24 saatte bir veya ağrı ile akut yetersizlik giderilene kadar
Yaşamı tehdit eden hemartrosiz	60-100	8-24 saatte bir tehdit ortadan kalkana kadar
Cerrahi		
Minör (diş çekmesi dahil)	30-60	En az 1 gün, iyileşmenin sağlanmasına kadar her 24 saatte bir tekrarlanır.
Majör	80-100 (pre veya postoperatif)	Yaraların yeterli düzeyde iyileşmesine kadar her 8-24 saatte bir enfüzyon tekrarlanır. Daha sonra terapi % 30-% 60 /I.U./dl) faktör VIII aktivitesinin sağlanmasına kadar en az 7 gün sürdürülür.

Tedavi dönemi süresince, faktör VIII düzeyinin saptanması, infüzyonların tekrarlanma sıklığı ile uygulanan doza rehber olacaktır. Özellikle majör cerrahi müdahale durumunda, koagülasyon analizi (faktör VIII aktivitesi) aracılığı ile yapılan terapinin tam olarak gözlenmesi zorunludur.

İnhibitör gelişen hastalar

Plazma faktör VIII düzeyi istenilen dereceye yükselemiyorsa ya da yeterli doz uygulandıktan sonra bile kanama hala kontrol altına alınamıyorsa inhibitörlerin varlığı araştırılmalıdır. İnhibitör düzeyi yüksek olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir. Bu durumda diğer tedavi seçenekleri göz önüne alınmalıdır. Bu gibi hastaların tedavisi, hemofilili hastaların bakımında deneyimli doktorlar tarafından yürütülmelidir.

Profilaksi

Şiddetli hemofili A hastalarında, kanamaya karşı uzun süreli profilaksi için FANHDI 2-3 gün aralıklar ile 20-40 I.U./kg dozlarında uygulanmalıdır. Bazı vakalarda, özellikle genç hastalarda daha kısa süreli aralıklar ya da daha yüksek dozlar gerekebilir.

Uygulama şekli:

Tarif edildiği şekilde hazırlanan ürün uygulamadan önce ürün oda ya da vücut sıcaklığına kadar ısıtılmalıdır.

FANHDI yalnız intravenöz kullanım içindir. Uygulama hızı 10 mL/dk'yı geçmemelidir.

Çözelti berrak veya hafif opalesan olmalıdır. Bulanıklık veya çökelti içeren çözeltiler kullanılmayıp imha edilmelidir.

Çözülerek kullanılan ürünler uygulamadan önce, partikül yönünden gözle kontrol edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan insanlar için hiçbir veri mevcut değildir. FANHDI, sadece tıbbi kararda açıkça belirtildiyse hastalara uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Klinik çalışmaların yetersizliği nedeniyle, 6 yaşından küçük çocuklarda FANHDI kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyon için hiçbir veri mevcut değildir. FANHDI, sadece tıbbi kararda açıkça belirtildiyse yaşlı hastalara uygulanmalıdır.

4.3.Kontrendikasyonlar

Ürünün bileşimindeki etkin maddeye ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği:

İnsan plazmasından elde edilmektedir. İnsan kanı ve plazmadan hazırlanan ilaçların kullanımı sonucunda oluşan enfeksiyonu engellemek için; donörlerin seçimi, tek tek kan bağışi yapanların ve enfeksiyonun spesifik işaretleri için plazma havuzlarının taranması, virusün inaktivasyonu/ortadan kaldırılması için etkili üretim basamaklarının dahil edilmesi gibi standart önlemler göz önünde bulundurulmaktadır. Bu nedenle, insan kanından ya da plazmasından elde edilen tıbbi ürünler uygulandığında, enfeksiyon oluşturan ajanların nakil olasılığından dolayı tümüyle ortadan kaldırılamamaktadır. Bu, yapısı bilinmeyen veya gelişen virüsler ve Creutzfeldt-Jakob hastalık (CJD) ajanı gibi diğer patojenler için de geçerlidir. Alınan önlemlerin HIV, HBV ve HCV gibi zarflı virüsler ve HAV zarfsız virüs için etkili olduğu kabul edilmektedir. Parvovirus B19 gibi zarfsız virüslere karşı ise bu önlemlerin etkisi sınırlıdır. Parvovirus B19 enfeksiyonu gebe kadınlar (fetal enfeksiyon) ve immün eksikliği veya artmış eritopoezi olan hastalar (örneğin, hemolitik anemi) için ciddi olabilir.

Plazma kaynaklı faktör VIII konsantreleri uygulanan hastaların hepatit A ve B'ye karşı aşılınmaları önerilmektedir.

Hasta ile ürün serisi arasında ilişki kurulabilmesi için hastaya uygulanan FANHDI'nin adı ve seri numarası her zaman kaydedilmelidir.

Protein içeren ürünlerin intravenöz uygulanmaları ile alerjik tipte aşırı duyarlık reaksiyonları ortaya çıkabilmektedir. FANHDI, faktör VIII'ün dışında çok az miktarda insan proteini içerir. Hastalar; yaygın ürtiker, göğüsde sıkışma, hipotansiyon, anafilaksi vb. içeren aşırı duyarlığın erken işaretleri konusunda bilgilendirilmelidir. Bu semptomların oluşması halinde uygulama hemen durdurulmalı ve doktorla temasa geçilmelidir. Şok oluşması durumunda, şok tedavisi için geçerli tıbbi standartlar yerine getirilmelidir.

Faktör VIII'ye karşı inhibitörlerin şekillenmesi bilinen bir komplikasyondur. Bu inhibitörler genellikle faktör VIII'ün prokoagülan aktivitesine karşı yönlendirilmiş IgG immünoglobulinler olup, Nijmegen'in modifiye metodu kullanılarak, beher mL plazma başına Bethesda Ünitesi (BU) cinsinden miktarı belirlenebilir. İnhibitörlerin gelişme riski, antihemofilik VIII'e maruz kalma ile orantılıdır. Riskin en yüksek olduğu zaman, ilk 20 gündür. Nadiren ilk 100 günden sonra da gelişme olabilmektedir. İnsan koagülasyon faktörü VIII ile tedavi gören hastalar, uygun klinik incelemeler ve laboratuvar testleri ile inhibitör gelişimine karşı dikkatle gözlenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

FANHDI'nin ilaç veya tıbbi ürünlerle etkileşimleri konusunda herhangi bir bulgu olmamasına rağmen diğer ilaçlarla karıştırılması önerilmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Kadınlarda hemofili A'nın nadir görülmesine dayalı olarak, çocuk doğurma potansiyeli/kontrasepsiyon bulunan kadınlarda faktör VIII kullanıma ilişkin deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, faktör VIII sadece açıkça belirtildiği takdirde kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Faktör VIII'in gebelikte kullanım güvenilirliğine dair kontrollü klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Kadınlarda hemofili A oluşumunun azlığı nedeniyle, gebelik dönemi süresince faktör VIII kullanım deneyimi bulunmamaktadır.

Bundan dolayı, faktör VIII konsantreleri gebelik döneminde, mutlak zorunlu görülmesi durumunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Kadınlarda hemofili A oluşumunun azlığı nedeniyle, emzirme dönemi süresince faktör VIII kullanım deneyimi bulunmamaktadır.

Bundan dolayı, faktör VIII konsantreleri laktasyon döneminde mutlak zorunlu görülmesi durumunda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/fertilite

FANHDI ile hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlarda üreme yeteneği/fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Faktör VIII ürünlerinin araba sürme ya da makine kullanma yeteneği üzerinde olumsuz etkisi olduğuna dair hiçbir veri yoktur.

4.8.İstenmeyen etkiler

Sık olmamakla birlikte aşırı duyarlık veya alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, enfüzyon yerinde yanma ve ağrı, titreme, kızarma, yaygın ürtiker, baş ağrısı, hipotansiyon, uyuşukluk, bulantı, kusma, taşikardi, göğüs darlığı, karıncalanma vb.) gözlenmiştir. Bazı durumlarda şoku da içeren ciddi anafilaksiler ortaya çıkabilir.

Çok ender olarak, vücut sıcaklığında yükselme gözlenmiştir.

7000 infüzyondan fazla Fanhdi alan 164 hastanın dahil edildiği çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler advers olayların insidansı düşük olduğu için ürünün iyi bir tolerabilitiye sahip olduğunu gösterir. Araştırmacıların belgelendirmesine göre iki advers olay, potansiyel olarak çalışılan medikal ürün ile ilişkilendirilmiştir. İnfüzyon sonrası iki ateş nöbetinden oluşmaktadır.

Rapor edilen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre aşağıdaki tabloda özetlenmiş ve kategorize edilmiştir. Her sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Sıklık aşağıdaki kriterler kullanılarak belirlenmiştir:

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).

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Pireksi

Hemofili A'lı hastalarda faktör VIII'e karşı nötralize antikorlar (inhibitörler) gelişebilir. İnhibitör oluşması halinde, yetersiz bir klinik cevap olarak belirtilecektir. Bunun gibi durumlarda, özel hemofili merkezi ile temasa geçilmesi önerilir.

Enfeksiyon ajanlarının bulaşma riski tümüyle ortadan kaldırılamaz.

Viral güvenliği için 4.4'e bakınız.

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

Doz aşımı vakaları rapor edilmediği için doz aşımı sonuçları bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapik grup: Antihemorajikler: Kan koagülasyon faktörü VIII
ATC kodu: B02BD02

Etki mekanizması:

FANHDI'de, faktör VIII:C, von Willebrand faktörü ile kompleks halinde bulunmaktadır. Faktör VIII:C/von Willebrand faktörü kompleksi farklı fizyolojik fonksiyonlarla bu iki molekülü içerir. Preparat hemofilik bir hastaya uygulandığı zaman, faktör VIII, hastanın dolaşımı içinde von Willebrand faktörüne bağlanır.

Faktör VIII:C, koagülasyon aktivitesinden sorumludur. Faktör IX'un yardımcı faktörü olarak, faktör X'un aktive edilmiş faktör X'a dönüşümünün hızlandırılmasına aracılık eder. Aktive olmuş faktör X ise protrombini, trombine çevirir. Daha sonra da, trombin pıhtı oluşumunu gerçekleştirmek için fibrinojeni fibrine dönüştürür ve pıhtı şekillenir.

Hemofili-A; faktör VIII:C düzeyinin azalmasına bağlı, kalıtsal kan koagülasyonu rahatsızlığı olup, eklemler, kaslar veya iç organlarda kendiliğinden veya travmatik ya da cerrahi girişimler sonucunda oluşan aşırı kanamalara yol açar. Yerine koyma tedavisi sonucunda faktör VIII plazma düzeyleri artırılarak, faktör eksikliğinin geçici olarak düzeltilmesi ve kanamanın giderilmesi sağlanır.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

Bu ürün ile yapılan bir klinik çalışmada elde edilen in vivo verim, uygulanan I.U./kg başına yaklaşık 0.021 ± 0.004 I.U./mL değerine eşdeğer olan $\% 105.5 \pm 18.5$ 'dir.

Dağılım:

Endojen faktör VIII'e benzer olarak kan dolaşımında dağılır.

Biyotransformasyon:

Faktör VIII, bir protein olup, dolayısıyla endojen proteinlere benzer şekilde metabolize edilir.

Eliminasyon:

FANHDI ile yapılan bir klinik çalışmada Faktör VIII'in yarı ömrü 14.18 ± 2.55 saat olarak elde edilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı bir veri mevcut değildir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnsan plazma koagülasyon faktörü VIII, insan plazmasının normal bir bileşeni olup, endojen faktör VIII gibi davranır. Tek doz toksisite testinin, daha yüksek dozların sebep olduğu aşırı yükleme ile bir ilişkisi yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan tekrarlanan doz toksisite testleri, heterolog proteine antikor gelişimiyle etkileşmesine bağlı olarak pratik değildir.

Vücut ağırlığının kilogramı başına önerilen insan dozu çok defalar uygulansa bile, laboratuvar hayvanlarında toksik etki göstermemektedir.

Klinik deneyler, insan plazma koagulasyon faktörü VIII'in tümörjenik ve mutajenik etkileri hakkında ipucu sağlamazken, deneysel çalışmalar, özellikle heterolog türlerde zorunlu sayılmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Histidin
İnsan albümini
Arjinin
Enjeksiyonluk su

6.2.Geçimsizlikler

Ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3.Raf ömrü

36 aydır.

6.4.Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin üzerinde saklamayınız.

Ürün dondurulmamalıdır. Donmuş ürün çözülüp kullanılmamalıdır.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Her kutuda; 1000 I.U. liyofilize faktör VIII içeren tip I-II cam flakon ve 10 mL enjeksiyonluk su içeren tip-I cam enjektör bulunmaktadır.

Ürünün rekonstitüsyonu ve uygulanması için; flakon adaptörü, mikrofiltre, 2 adet alkollü swap ve infüzyon seti, FANHDI ambalajı ile birlikte sunulur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrol Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrol Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir / İSTANBUL
Tel: 0 216 4284029
Fax: 0 216 4284086

8. RUHSAT NUMARASI

104

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK SAĞLIK PERSONELİ İÇİNDİR.

Çözeltinin hazırlanması:

- 1- Flakon ve enjektör 30°C'nin üzerine çıkmayacak şekilde ısıtılır.
- 2- Çözücüyü içeren enjektöre piston yerleştirilir.
- 3- Filtre ambalajdan çıkartılır. Enjektör başlığı çıkartılır ve enjektör filtreye tutturulur.
- 4- Flakon adaptörü ambalajından çıkartılır, enjektör ve filtreye tutturulur.
- 5- Flakonun plastik başlığı çıkartılır ve kauçuk tıpanın yüzeyi bir antiseptik ile silinir.
- 6- Adaptör iğnesi ile tıpa delinir.
- 7- Tüm çözücü enjektörden flakona aktarılır.
- 8- Toz tümüyle çözününceye kadar flakon hafifçe çalkalanır. Bütün parenteral çözeltilerde olduğu gibi, çözünme tümüyle olmazsa ya da parçacıklar kalırsa kullanmayınız.
- 9- Enjektör/filtre, flakon/adaptörden, vakum serbest bırakılarak ayrılır.
- 10- Flakon ters çevrilir ve çözeltinin enjektöre geçmesi sağlanır.
- 11- Hastanın enjeksiyon yapılacak bölgesini hazırlanır, enjektör flakondan ayrılır ve steril bir iğne ya da kelebek seti kullanarak ürün enjekte edilir.
- 12- Enjeksiyon damara 3 mL/dk hızda yapılır. Vazomotor reaksiyonları önlemek amacıyla uygulama hızı 10 mL/dk'yı geçmemelidir.

Uygulama seti tekrar kullanılmaz.

Ürünün kullanılmayan kısmı veya atık malzeme, ilgili yönetmeliğe uygun olarak imha edilir.

