

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

IMMUNATE 500/375 IU IV infüzyonluk toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: İnsan koagülasyon faktörü VIII ve Von Willebrand Faktörü

IMMUNATE 500, kuru toz şeklinde nominal olarak 500 IU insan koagülasyon faktörü VIII¹ ve 375 IU insan plazması kaynaklı von Willebrand faktörü (vWF:RCo)² içeren bir flakon ile çözücü içerir.

Ürün 5 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.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

- 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 konsantrisi 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 madde(ler):

Flakon başına 9,8 mg sodyum

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 ufalanabilir katı madde.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonları

- Konjenital (hemofili A) ya da edinilmiş faktör VIII eksikliğinin yol açtığı kanamaların tedavisi ve profilaksisi.

- Von Willebrand hastalığı'na karşı etkili spesifik faktör konsantresi yokluğunda ve tek başına desmopressin yanıtının olmadığı veya desmopressinin kontrendike olduğu Faktör VIII eksikliği bulunan von Willebrand hastalığı kanama tedavisinde.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kanama hastalıklarının tedavisinde deneyimli bir hekimin denetiminde başlatılmalıdır.

Tedavi takibi

Tedavi süresince uygulanacak dozun ve tekrarlı infüzyonların sıklığına ilişkin kılavuzluk etmek için faktör VIII düzeylerinin uygun biçimde belirlenmesi tavsiye edilir. Özellikle majör cerrahi müdahaleler durumunda yerine koyma tedavisinin pıhtılaşma analizi (plazma faktör VIII aktivitesi) yoluyla kesin takibi önceliklidir. Faktör VIII'e yanıtların hastadan hastaya değişiklik göstermesi, farklı yarılanma ömürleri ve iyileşmelere işaret etmektedir. Vücut ağırlığına dayalı doz, düşük kilolu veya aşırı kilolu hastalarda ayarlama gerektirebilir.

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 ürünleri için mevcut Dünya Sağlık Örgütü standardına göre Uluslararası Ünite (IU) terimiyle ifade edilir. Plazmadaki FVIII aktivitesi, ya yüzdesel olarak (normal insan plazmasına göre) ya da uluslararası ünite olarak (plazmadaki F VIII uluslararası standartlarına göre) ifade edilir.

Bir Uluslararası Ünite (IU) faktör VIII aktivitesi, 1 mL normal insan plazmasındaki faktör VIII miktarına eşittir.

Gereken faktör VIII dozlarının hesaplaması, vücut ağırlığının her kilogramı için 1 IU faktör VIII verildiğinde, plazma faktör VIII aktivitesinin normal aktivitenin yaklaşık %2'si kadar arttığına dair ampirik bulguya dayanmaktadır.

Gereken doz aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\text{Gereken ünite} = \text{vücut ağırlığı (kg)} \times \text{arzulan faktör VIII artışı (\%)} \times 0,5$$

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

Kanamalar ve Cerrahi Girişimler

Aşağıda yer alan hemorajik olaylarda, faktör VIII aktivitesi, karşılık gelen periyotta verilen plazma aktivite düzeylerinin (normale göre % olarak veya IU/dl olarak) altına düşmemelidir.

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

Kanamamanın derecesi / Cerrahi girişimin türü	Gereken F VIII düzeyi (normale göre %) (IU/dl)	Doz sıklığı (saat) / Tedavi süresi (gün)
Kanamalar 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 hematom	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	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.

Bazı durumlarda (örneğin düşük titreli inhibitör varlığında) formül kullanılarak hesaplanan dozdan daha fazlası gerekebilir.

Uzun Süreli Profilaksi

Ağır hemofili A hastalarında kanamaya karşı uzun dönem profilaktisi için, genel dozlar 2-3 günlük aralıklarda bir vücut ağırlığının her kilogramı için 20-40 IU faktör VIII'dir. Bazı vakalarda, özellikle küçük yaştaki hastalarda daha sık doz aralıkları ya da daha yüksek dozlar gerekli olabilir.

von Willebrand Hastalığında Doz

Hemorajileri kontrol etmek 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 göz önünde tutmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Faktör VIII ürünlerine maruziyetleri sınırlı olan 6 yaşından küçük çocuklarda bu hasta grubunda sınırlı veri mevcut olduğundan ürün dikkatle kullanılmalıdır.

18 yaşından küçük çocuklar ve ergenlerde hemofili A'da dozaj, vücut ağırlığına dayalıdır ve dolayısıyla genellikle yetişkinlere yönelik aynı kılavuzlara dayanmaktadır. Uygulama miktarı ve sıklığı daima bireysel vakalardaki klinik etkililiğe göre yönlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Bazı vakalarda, özellikle daha küçük hastalarda daha kısa doz aralıkları veya daha yüksek dozlar gerekebilir.

Uygulama şekli:

İntravenöz infüzyonla uygulanır.

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

Tıbbi ürünü kullanmadan veya uygulamadan önce alınması gereken önlemler

Tıbbi ürünün uygulamadan önce sulandırılmasına ilişkin talimatlar 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.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda kullanım gerekirse doz bireysel olarak belirlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine 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.

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğinin artırılması için uygulanan ürünün ismi ve seri numarası açıkça kaydedilmiş olmalıdır.

Aşırı duyarlılık:

IMMUNATE ile alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişmesi olasılığı vardır. Hastalara, aşırı duyarlılık semptomları gelişirse, ilacın kullanılmasına 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 anafilaksin de dahil olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken bulguları açısından bilgilendirilmelidir. Şok gelişmesi durumunda, standart tıbbi şok tedavisi uygulanmalıdır.

İnhibitörler (Hemofili A hastaları):

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 immünooglobülinleridir 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 ürünü ile tedavi edilen tüm hastalar, uygun klinik gözlem ve laboratuvar testleri ile inhibitör gelişimi açısından dikkatlice izlenmelidir. Eğer beklenen faktör VIII plazma aktivite düzeyine ulaşamazsa 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 düşünülmelidir. Böyle hastaların tedavisi hemofili ve faktör VIII inhibitörleri tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yönlendirilmelidir.

Kardiyovasküler olaylar

Mevcut kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda FVIII ile yerine koyma tedavisi, kardiyovasküler riski artırabilir.

İnhibitörler (von Willebrand hastalığı olan hastalar):

Özellikle tip 3 hastaları 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. Yüksek inhibitör seviyesine sahip hastalarda, von Willebrand faktörü tedavisi 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 göz önünde bulundurmalıdır. IMMUNATE alan hastaların, plazma faktör VIII:C düzeylerinin trombotik olay riskinde bir artışa neden olabilecek şekilde aşırı yüksek kalması riskinden kaçınmak için plazma faktör VIII:C düzeyleri izlenmelidir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her flakonda, DSÖ'ye göre bir yetişkine yönelik 2 g sodyum tavsiye edilen maksimum günlük alımının %0,5'ine eş değer olan 9,8 mg sodyum içerir.

Pediyatrik Popülasyon

Faktör VIII ürünlerine sınırlı maruziyeti olan 6 yaşından küçük çocuklarda bu hasta grubunda sınırlı klinik veri mevcut olduğundan ürün dikkatle kullanılmalıdır.

Listelenen uyarılar ve önlemler hem yetişkinler hem pediyatrik hastalar için geçerlidir.

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 / fertilitite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

IMMUNATE'in 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

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). Hastalara, bu semptomlar ortaya çıkarsa doktorlarıyla temasa geçmeleri tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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.

Bulaşıcı ajanlara ilişkin güvenlilik bilgileri için, bkz. Bölüm 4.4.

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

Aşağıda verilen liste, MedDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve Tercihli Terim Düzeyi) uygundur.

Görülme sıklıkları şu yaklaşıma göre 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).

Advers reaksiyonlar her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir.

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, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı, tüm FVIII ürünleri ile yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. 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 reaksiyonları (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

Etki mekanizması

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 gerçekleşebilir. Hemofili A, faktör VIII C düzeylerinin düşük seyrettiği cinsiyete bağlı herediter bir kan pıhtılaşma bozukluğudur; spontan veya kaza veya cerrahi travma sonrası eklemlere, kaslara ve iç organlara olan bol miktarda kanama ile seyreder. Yerine koyma tedavisiyle F VIII plazma düzeyleri yükselttilerek, 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

IMMUNATE'e yönelik tüm farmakokinetik parametreler ağır Hemofili A'sı (faktör VIII düzeyi \leq %1 olan) olan kişilerde ölçülmüştür. Plazma numunelerinin analizi merkezi bir laboratuvarında kromojenik F VIII miktar tayini kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 12 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	0,3	0,9	0,8 - 1
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 - 0,02

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 bağılı 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 güvenlilik verileri

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

Klasik güvenlilik 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
- Sodyum klorür
- Lizin hidroklorür
- 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, kullanımda saklama süresi ve koşullarından kullanıcı sorumludur. Sulandırılan ürün 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 ambalajı üzerine saklama süresini kaydediniz. Bu sürenin sonunda ürün tekrardan buzdolabında saklanmaz ancak hemen kullanılmalı veya 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 lastik tıpa ile kapatılmış liyofilize toz içeren Tip II cam flakon, klorobutil veya bromobutil tıpalı 5 mL enjeksiyonluk su içeren Tip II cam flakon ve enjeksiyon ve sulandırma için kit (1 filtre iğnesi, 1 transfer 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz. Uygulamadan önce sulandırma için yalnızca ambalajındaki seti kullanınız. Koruyucu içermediğinden IMMUNATE uygulamadan hemen önce sulandırılmalıdır.

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

UYGULAMAYI YAPACAK DOKTOR İÇİN TALİMATLAR

Kuru tozun sulandırılması:

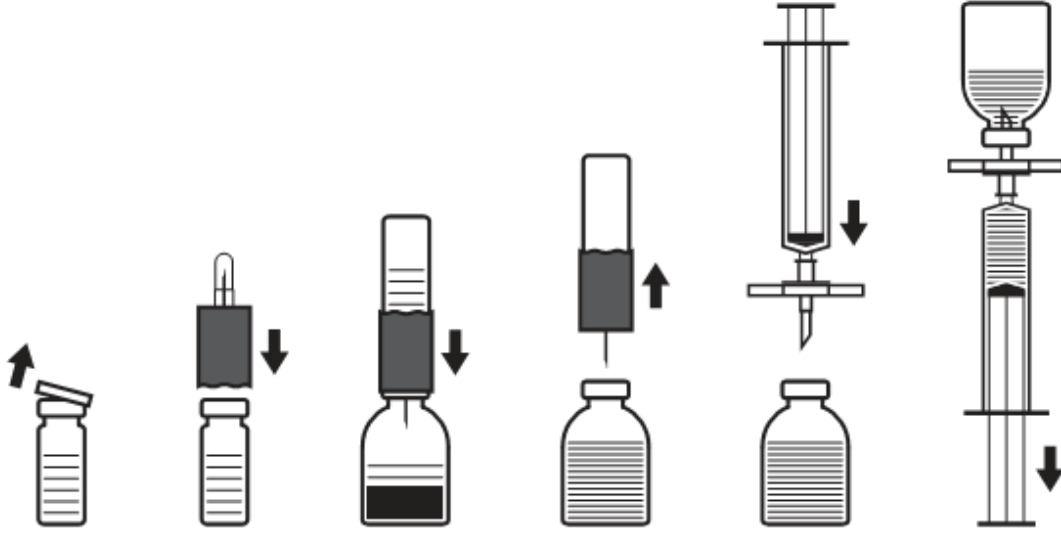
Aseptik teknik kullanılmalıdır!

1. Çözücü içeren (enjeksiyonluk steril su) kapalı flakonu 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 flakonu birbirinden ayırınız (Şekil D). Preparat kolaylıkla çözündüğünden, flakonu 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. Çözelti berrak veya hafif opalesan olmalıdır. Sulandırma prosedürü tam olarak izlense dahi, birkaç küçük partikül gözle görülebilir. Ambalaj içeriğinde bulunan filtreli set, bu partikülleri uzaklaştıracaktır ve ambalaj etiketinde belirtilen poteste azalma olmayacaktır. Bulanık ya da partikül içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

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 tıpaya 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

Herhangi kullanılmamış tıbbi ürün veya atık materyal yerel gerekliliklere uygun olarak bertaraf edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Levent-Şişli/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/117

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.02.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ