KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RECOMBINATE 250 I.U. Enjeksiyonluk solüsyon hazırlamak için liyofilize flakon
(Rekombinant antihemofilik faktör)

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: her flakonda 250 IU oktokog alfa liyofilize toz (enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz şeklinde hazırlanmış rekombinan koagülasyon faktör VIII preparatı).

10 ml enjeksiyonluk su ile rekonstitüsyondan sonra oluşan çözelti, yaklaşık 25 IU/ml oktokog alfa içerir.

Potens, WHO standartına uygun şekilde kalibre edilmiş FDA Mega Standartına göre Avrupa Farmakopesi kromojenik ölçümle belirlenmiştir. RECOMBINATE'in spesifik aktivitesi, yaklaşık 4000 – 8000 IU/mg proteindir.

RECOMBINATE, rekombinan koagülasyon faktörü VIII içerir (INN: oktokog alfa). Oktokog alfa (rekombinan koagülasyon faktör VIII), 2332 amino asitten oluşan, saflaştırılmış bir proteindir. Faktör VIII ile karşılaştırılabilir bir amino asit dizilimi vardır ve translasyon sonrası modifikasyonlar, plazma kaynaklı molekül ile aynıdır. Rekombinan koagülasyon faktör VIII, Çin Hamsteri over hücre serilerinden üretilen genetik mühendislik ürünü memeli hücreleri tarafından sunulan bir glikoproteindir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

Sodyum klorür 88mg/flakon

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize flakon ve çözücü.

Kuru toz beyaz, beyaza yakın renktedir. Çözücü (steril enjeksiyonluk su) berrak ve renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hemofili A (konjenital Faktör VIII eksikliği) hastalarında görülen kanamaların tedavisinde ve profilaksisinde endikedir.

Bu ürün von Willebrand faktörü içermez ve bu nedenle von Willebrand hastalığında endike değildir.

RECOMBINATE yeni doğanlar dahil tüm yaş gruplarında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

RECOMBINATE ile yerine koyma tedavisinin dozu ve süresi, hemostatik fonksiyon bozukluğunun ciddiyetine, kanama bölgesi ile kanama ataklarının sıklığına ve hastanın klinik koşullarına bağlıdır. Tedavi, kan hastalıkları konusunda deneyimli bir hekim tarafından ve plazma AHF düzeylerini ölçebilen bir laboratuvarın varlığında yürütülmelidir.

Uygulanan faktör VIII'in ünite sayısı, faktör VIII ürünleriyle ilgili Dünya Sağlık Örgütünün belirlemiş olduğu standart Uluslararası Ünite (IU) terimiyle ifade edilir. Plazmadaki faktör VIII aktivitesi, ya yüzdesel olarak (normal insan plazmasına göre) ya da Uluslarası Ünite olarak (plazmadaki faktör VIII'nin Uluslarası Standardına göre) ifade edilir. 1 Uluslararası Ünite (IU) faktör VIII aktivitesi, 1 ml normal insan plazmasındaki faktör VIII aktivitesine eşittir.

"Plazmada IU/dL" ya da "normalin yüzdesi" olarak ifade edilen, beklenen *in vivo* maksimum AHF düzeyi, vücut ağırlığı başına uygulanan dozun (IU/kg) ikiyle çarpılmasıyla belirlenebilir.

Doz hesaplama yöntemi aşağıdaki örneklerde gösterilmiştir:

$$\text{Beklenen Faktör VIII artışı (\%)} = \frac{\text{Uygulanan ünite miktarı x \%2 / IU/ kg}}{\text{Vücut Ağırlığı (kg)}}$$

$$\text{70 kg ağırlığındaki bir hasta için} = \frac{\text{1750 IU x \%2 / IU/ kg}}{\text{70 kg}} = \sim \%50$$

Ya da:

$$\text{Gereken uygulama dozu (IU)} : \frac{\text{Vücut Ağırlığı (kg) x İstenen Faktör VIII artışı (\%)}}{\text{\% 2 / IU / kg}}$$

$$\text{40 kg ağırlığındaki bir çocuk hasta için} = \frac{\text{40 kg x \%70}}{\text{\% 2 / IU / kg}} = \text{1400 IU}$$

Majör cerrahide ya da yaşamı tehdit eden kanamalarda yerine koyma tedavisi uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Dozaj yukarıda önerildiği şekilde hesaplanabilmesine karşın, uygun antihemofilik düzeylere ulaşılıp ulaşılmadığının saptanması ve bu düzeylerin devam edip etmediğinin belirlenmesi için, mümkün olan her durumda belirli aralarla aralarında AHF düzeylerinin ölçümünün de bulunduğu laboratuvar incelemelerinin yapılması önerilir. Hasta plazmasında AHF beklenen düzeylere ulaşmazsa ya da görünürde uygun dozda AHF kullanılmasına karşın kanama kontrol altına alınamazsa, inhibitör varlığı düşünülmelidir. Uygun laboratuvar tetkikleriyle bu tür inhibitörlerin varlığı gösterilebilir ve 1 ml plazma ya da tahmin edilen toplam plazma hacmi başına nötralize edilen AHF miktarı, ünite cinsinden (Bethesda Ünitesi) belirlenebilir. Mevcut inhibitör miktarı 10 B.U./ml'den azsa, ek AHF uygulanımı inhibitörü nötralize edebilir. Bu durumda beklenen yanıtı, uygulanan ek AHF Uluslararası Ünitesi belirler. Bu tür uygulamalarda AHF düzeyinin laboratuvar testleriyle kontrolü gereklidir. İnhibitör düzeylerinin 10 B.U./ml'den yüksek olması durumunda ise hemostaz kontrolünün AHF ile sağlanması mümkün değildir ya da çok yüksek dozlara gereksinim olduğundan bu yaklaşım pratik değildir.

Aşağıda, Tablo-1'de belirtilen doz şeması, yetişkinlerde ve çocuklarda yol gösterici olabilir. Uygulanacak doz ya da uygulamanın sıklığı, klinik etkinlik gözetilerek saptanmalı ve her hastada ayrı ayrı düzenlenmelidir.

RECOMBINATE, hekim tarafından hasta bazında belirlenecek şekilde, uzun ya da kısa dönemli kanama profilaksisi amacıyla da uygulanabilir.

Tablo-1 Doz Şeması

Kanamalar

Kanamanın derecesi	***Kanda infüzyon sonrası arzulanan AHF aktivitesi (normalin yüzdesi ya da IU/dl plazma olarak)***	***İnfüzyon sıklığı***
Erken dönemde hemartroz, kas içi kanama ya da ağız içi kanama	20-40	Ağrıyla seyreden kanama dönemi düzelene ya da iyileşme sağlanana kadar, 1-3 gün süreyle her 12-24 saatte bir olacak şekilde infüzyona başlanmalıdır.
Daha yoğun hemartroz, kas içi kanama ya da hematom	30-60	Ağrı ve hareket kısıtlılığı düzelene kadar ve genellikle 3 gün ya da daha uzun süreyle, 12-24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır.
Kafa travması, boğaz kanaması ya da şiddetli karın kanaması gibi yaşamı tehdit eden kanamalar	60-100	Tehdit geçene kadar 8-24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır.
Cerrahi Girişimler		
Operasyonun tipi		
Diş çekimi dahil küçük cerrahi girişimler	30-60	Bir saatlik sürede yapılan tek infüzyona ek olarak oral antifibrinolitik tedavi yapılması olguların yaklaşık %70'inde yeterli olur. Düzelme görülene kadar, en az 1 gün, her 24 saatte bir uygulanmalıdır.
Büyük cerrahi girişimler	80-100 (operasyon öncesi ve sonrası)	İyileşme durumuna bağlı olarak her 8-24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır.

Bu tablo, beklenen Faktör VIII ortalama yarı ömrüne sahip olan olan hastalarda, Faktör VIII'in pik aktivitesini göstermektedir. Eğer gerekli görülürse, uygulamadan sonraki yarım saat içerisinde Faktör VIII'in pik aktivitesi ölçülmelidir. Faktör VIII yarılanma ömrünün görece kısa olduğu hastalarda, dozu ya da uygulama sıklığını artırmak gerekebilir.

Her RECOMBINATE flakonu, Antihemofilik Faktör (Rekombinant) olarak etiketlenmiş ve RECOMBINATE aktivitesi her flakonda IU cinsinden belirtilmiştir.

Bu etkinlik değerlendirmesi, WHO'nun Faktör VIII:C konsantreleri için uluslararası standardına dayanmaktadır. Uygun aktivite düzeylerine ulaşabilmek için, plastik test tüpleri, pipetleri ve normal düzeylerde von Willebrand Faktörü içeren substrat kullanılarak böyle bir potens değerlendirmesi yapmak gerektiği, deneyler sonucunda gösterilmiştir.

Ağır Hemofili A hastalarında kanamaya karşı uzun dönem profilaksi için olağan doz 2 ila 3 gün aralıklarla vücut ağırlığının her kilogramı için 20-40 IU faktördür.

Hastalar faktör VIII inhibitör gelişimi açısından takip edilmelidir. İstenen faktör VIII plazma aktivitesine erişilemezse veya yeterli uygulamaya rağmen kanama kontrol altına alınamamışsa, faktör VIII inhibitör varlığını araştırmak için uygun testler yapılmalıdır. İnhibitör seviyesinin yüksek olduğu hastalarda, Faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Bu durumdaki hastaların tedavisi, hemofili konusunda deneyimli hekimler tarafından yürütülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Preparat, birlikte verilen uygun seyrelticiyle karıştırıldıktan sonra intravenöz yoldan uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 6.6). Karıştırılan materyal dondurulmamalıdır. RECOMBINATE'in karıştırıldıktan sonraki 3 saat içerisinde, oda sıcaklığında uygulanması önerilir. Karıştırıldıktan sonra buzdolabında saklanmamalıdır. Uygulama hızı, hastanın rahat hissedeceği şekilde en çok 10 ml/dak. olmalıdır. RECOMBINATE'in uygulanması öncesinde ve sırasında hastanın nabzı kontrol edilmelidir. Kalp hızında belirgin bir artış gözlenirse, uygulama hızının düşürülmesi ya da uygulamanın geçici olarak durdurulması genellikle semptomların hızla gerilemesini sağlar (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Tıbbi ürünün kullanımdan önce karıştırılması ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

Ek bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

RECOMBINATE yeni doğanlar dahil tüm yaş grubundaki çocuklarda kullanım için uygundur (Güvenlilik ve etkililik testleri hem daha önce tedavi görmüş hem de tedavi görmemiş çocuklarda yapılmıştır; Bkz. Bölüm 5.1). Kanama tedavisinde, pediyatrik hastalarda doz yetişkin hastalardan farklı olmamaktadır. Ciddi hemofili A hastalarında kanamaya karşı uzun dönem profilaksi için bazı vakalarda, 2 ila 3 gün aralıklarla vücut ağırlığının her kilogramı için 20-40 IU faktör VIII olan olağan dozdan, daha sık doz aralıkları ya da daha yüksek dozlar gerekli olabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda kullanım gerekirse doz bireysel olarak belirlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Fare, hamster ya da bovin proteinlerine ya da preparatın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RECOMBINATE'e karşı ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Fare, hamster ya da bovin proteinlerine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalar, dikkatli tedavi edilmelidir. Hastalar

kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi dahil aşırı duyarlılığın erken işaretleri konusunda bilgilendirilmelidir. Alerjik ya da anafilaktik tipte reaksiyonlar gelişmesi durumunda, enjeksiyon / infüzyon hemen kesilmelidir. Uygun şok tedavisi önlemleri alınmalıdır.

Plazma AHF miktarı beklenen düzeylere ulaşmazsa ya da yeterli dozda uygulamadan sonra kanama durdurulamamışsa, inhibitör varlığını araştıran laboratuvar testleri yapılmalıdır.

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, preparatı kullanmaya başladıktan sonraki ilk 20 gün içerisinde en fazla olacak şekilde Antihemofilik Faktör VIII kullanımıyla ve diğer genetik ve çevresel faktörlerle doğru orantılıdır. Nadiren, preparatı kullanmaya başladıktan 100 günden sonra da inhibitör gelişimi olabilir. Daha önceden 100 günden uzun süreyle tedavi görmüş inhibitör gelişimi hikayesi olan hastalarda bir rekombinan Faktör VIII preparatından diğerine geçilmesi durumunda inhibitör gelişimi (düşük titreli) vakaları gözlenmiştir.

Recombinan Faktör VIII preparatlarıyla tedavi edilen hastalar, inhibitör gelişimi açısından uygun klinik değerlendirmeler ve laboratuvar testleri ile dikkatle izlenmelidir (Ayrıca Bkz. Bölüm 4.8)

Hasta açısından RECOMBINATE'in her kullanımından sonra ürünün adı ve parti numarasının kaydedilmesi önerilmektedir.

Bu tıbbi ürün her bir dozunda 1.5 mmol sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetindeki hastalarda dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

RECOMBINATE ile yapılan hiçbir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarda yapılan bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda yapılan bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda uygun doğum kontrol yöntemleri uygulanmalıdır.

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. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Faktör VIII ile hayvan üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Kadınlarda hemofili A hastalığının nadiren görüleceği gözönüne alınırsa, gebelik döneminde faktör VIII kullanımıyla

ilgili bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle faktör VIII içeren preparatlar gebelik döneminde ancak mutlaka gerekliyse (başka yöntemlerle tedavi edilemiyorsa) verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Kadınlarda hemofili A hastalığının nadiren görüleceği gözönüne alınırsa, laktasyon döneminde faktör VIII kullanımıyla ilgili bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle faktör VIII içeren preparatlar laktasyon döneminde ancak mutlaka gerekliyse (başka yöntemlerle tedavi edilemiyorsa) verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

RECOMBINATE'in erkeklerde kullanıldığından üreme yeteneği / Fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Kadınlarda hemofili A hastalığının nadiren görüleceği gözönüne alınırsa, kadınlarda kullanımda üreme yeteneği / Fertiliteyi etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Preparatın araç ve makina kullanma yeteneğini bozacağına dair herhangi bir bulgu yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Listelenen advers reaksiyonların özeti

Aşağıda klinik çalışmalardan ve spontan bildirimlerde gözlenen advers reaksiyonlar listelenmiştir. Her bir görülme sıklığında sıralanan advers etkiler en ciddi olandan başlayarak sıralanmıştır. Advers reaksiyonların görülme sıklıkları, şu sıklık oranlarıyla verilmiştir: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); Çok seyrek (<1/10,000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Kulak enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Faktör VIII inhibisyonu[1]

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon, hipersensitivite[2]

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sersemlik hali, titreme

Bilinmiyor: Bilinç kaybı, senkop, baş ağrısı, parestezi

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Siyanoz, taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Burun kanaması, yüzde ve boyunda kızarma, hematom, hipotansiyon, solukluk, periferik soğukluk hissi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Faringolarengial ağrı

Bilinmiyor: Dispne, öksürük, hırıltı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı

Bilinmiyor: Kusma, abdominal ağrı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı terleme, kaşıntı, döküntü, makülopapüler döküntü

Bilinmiyor: Anjiyoödem, ürtiker, deri eksfoliasyonu, eritem

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve iskelet hastalıkları

Yaygın olmayan: Ekstremitelerde ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Titreme

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ateş

Bilinmiyor: Kırıklık, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, göğüs ağrısı, göğüste daralma hissi

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Akustik uyarı testinde anormallik

[1] Yapılan klinik çalışmada, daha önce tedavi edilmiş 71 hastanın hiçbirinde de novo FVIII antikoru gelişmemiştir. Ancak, daha önce tedavi edilmemiş 72 hastadan 22'si RECOMBINATE ile tedavi edildiğinde FVIII antikoru geliştirmiştir ve yukarıda verilen sıklık bu verilere dayanmaktadır. Bu 22 hastadan 10'unda yüksek titre (≥ 5 Bethesda Ünitesi) ve 12'sinde düşük titre (< 5 Bethesda Ünitesi) saptanmıştır.

[2] Hipersensitivite reaksiyonlarının erken belirtileri arasında ürtiker, dispne, öksürük, göğüste daralma hissi, hırıltı, anafilaksi, döküntü, hipotansiyon, pruritus, titreme, yüzde ve boyunda kızarma, ateş, siyanoz, taşikardi, kusma, senkop, baş ağrısı bulunur. Ürün bileşenlerine alerjisi olduğu bilinen hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Hemofili A hastalığı olan bireylerin tedavisinde bilinen bir komplikasyon, faktör VIII inhibitörü olan nötralizan antikorların oluşmasıdır. Bu inhibitörler değişmez bir şekilde IgG immünglobulini yapısındadır ve faktör VIII prokoagülan aktivitesine karşı etki eder; plazmanın her ml'si başına Bethesda Ünitesi (B.U.) olarak ifade edilir.

İnhibitör gelişmesi riski, Antihemofilik Faktör VIII kullanımı ile doğru orantılıdır; bu risk preparatı kullanmaya başladıktan sonraki ilk 20 gün içerisinde en fazladır. İnhibitör gelişimi açısından yüksek risk grubundaki (ör. önceden tedavi olmamış hastalar), ağır hemofili A hastalarında inhibitör gelişme insidansı, yapılan çalışmalarda RECOMBINATE için yaklaşık %31 olarak saptanmıştır; bu değer plazma kaynaklı faktör VIII preparatları için bildirilen sınırlar içerisindedir. RECOMBINATE ile tedavi edilen hastalar, gerekli klinik değerlendirmeler ve laboratuvar testleri ile, inhibitör gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Klinik çalışmalarda, daha önce tedavi edilmeyen pediyatrik hastalarda inhibitor gelişiminin dışında, advers reaksiyonlar arasında yaşla ilgili bir farklılık saptanmamıştır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına bağlı bilinen bir semptom yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan koagülasyon faktörü VIII.

ATC kodu: B02BD02

Faktör VIII/von Willebrand faktör kompleksi değişik fizyolojik işlevleri olan iki molekülden (faktör VIII ve von Willebrand faktörü) oluşur.

Hemofilili hastalara infüze edildiğinde, faktör VIII hastanın dolaşımındaki von Willebrand faktörüne bağlanır.

Aktif hale gelmiş faktör VIII, faktör IX aktivasyonunda kofaktör olarak rol oynar ve faktör X'un aktif hale geçişini hızlandırır. Aktif hale gelen Faktör X, protrombini, trombine çevirir. Trombin daha sonra, fibrinojeni fibrine çevirir ve pıhtı oluşumu sağlanır. Hemofili A, faktör VIII:C düzeylerinin azalmasına bağlı olarak kan pıhtılaşmasının bozulduğu cinsiyete bağlı genetik bir kanama hastalığıdır; spontan olarak ya da kazaen veya cerrahi travmalar sonrasında eklem içine, kas içine ya da iç organlara olan yoğun kanamalarla seyreder. Yerine koyma (replasman) tedavisiyle plazmadaki faktör VIII düzeyleri artar ve böylece faktör eksikliği ile kanamaya olan eğilim geçici olarak düzelir.

RECOMBINATE daha önceden tedavi görmemiş 71 çocukta denenmiştir. İlk RECOMBINATE infüzyonu yapıldığında bu çalışma grubunun ortalama yaşı 10 ay (2 günlükten 50 aylığa kadar) olarak bildirilmiştir. Ürün iyi tolere edilmiş ve kısa dönemli advers etkilere rastlanmamıştır. Klinik etkinliği, hem akut kanamaların tedavisinde, hem de cerrahi profilakside (hastalardan 10'una cerrahi girişim uygulanmıştır) diğer tam uzunluktaki FVIII molekülleriyle karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. Bu çalışma grubunun uzun süreli izlenmesiyle, ürünle ilişkili advers olay sıklığı 0.86/1000 infüzyon olarak bulunmuştur (bu advers olayların hiçbiri ciddi ya da yaşamı tehdit edecek boyutta değildir).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulama sonrası absorbsiyon tam ve hızlıdır.

Dağılım:

Önceden tedavi olmamış 69 hastada gerçekleştirilen farmakokinetik çalışmalarda, rekombinan AHF'ün dolaşımdaki ortalama yarılanma süresinin, plazmadan üretilen *Antihemofilik Faktör (İnsan) Hemofil® M*'in 14.7 ± 5.1 saat olan (n=61) yarılanma süresinden istatistiksel bir farklılığı olmayacak şekilde, 14.6 ± 4.9 saat olduğu gösterilmiştir. RECOMBINATE 50 IU/kg dozunda uygulandıktan sonra gözlenen preparat düzeyi (*recovery**) (123.9±47.7 IU/dl; n=23) , *Hemofil® M* uygulandıktan sonra gözlenen Faktör VIII düzeylerine oranla (101.7±31.6 IU/dl; n=61) oldukça yüksektir. Ancak, 'gerçekleşen Faktör VIII düzeyiyle' 'beklenen Faktör VIII düzeyi' oranlandığında (ör. 1 IU rekombinan AHF/kg uygulanmasıyla Faktör VIII

aktivitesinde %2'lik artış sağlanması), RECOMBINATE ile (%121.2±48.9) Hemofil M'in (%123.4±16.4) benzer oldukları gözlenmiştir.

Önceden tedavi olmamış 68 hasta üzerinde toplam 494 preparat düzeyi çalışması yapılmıştır. 212 düzey çalışması, hastalar kanama nedeniyle tedavi edilirken yapılmıştır; preparatın ortalama düzeyleri 70.0±37.9 IU/dl (n=208) olarak saptanmıştır (4 hastanın çalışma sonuçları standart dışı olduğu için değerlendirmeye alınmamıştır). Bu değerlerdeki ileri derecedeki değişkenlik, hastalara uygulanan preparat dozlarındaki farklılığa bağlıdır (13.8 – 103.2 IU/kg). Değişken dozlar açısından 'gerçekleşen / beklenen preparat düzeyi' oranı hesaplandığında, ortalama 1.0±0.3 olduğu gözlenmiştir.

Daha önceki bir kanamaya bağlı olarak idame tedavisi sürdürülmekte olan hastalarda 68 preparat düzeyi çalışması yapılmıştır. Ortalama gerçekleşen Faktör VIII düzeyi 88.6±38.2 IU/dl'dir (n=66) (2 hastanın çalışma sonuçları standart dışı olduğu için değerlendirmeye alınmamıştır). Yine uygulanan dozlardaki büyük farklılıklar nedeniyle, (18.5-85.7g IU/dl dozları arasındaki(ortalama 32.1 IU/kg, SD 38.6±15.9)) gerçekleşen preparat düzeylerinde farklılıklar gözlenmiştir. Ortalama 'gerçekleşen / beklenen preparat düzeyi' oranı 1.0±0.3'tür.

Hastalar stabil hale geldikten sonraki dönemde ortalama 214 preparat düzeyi çalışması yapılmıştır. Ortalama gerçekleşen preparat düzeyleri 71.6±29.7 IU/dl'dir (n=209) (5 hastanın çalışma sonuçları standart dışı olduğu için değerlendirmeye alınmamıştır). Uygulanan doz, 10.4 IU/kg ile 68.1 IU/kg arasında (ortalama 36.1 IU/kg, SD 38.0±12.7) değişmiştir. Ortalama 'gerçekleşen / beklenen preparat düzeyi' oranı 1.0±0.3'tür.

Biyotransformasyon:

Plazmada RECOMBINATE'den gelen faktör VIII, normal faktör VIII'le aynı şekilde tüketilerek biyotransformasyona uğrar.

Eliminasyon:

Eliminasyon esas olarak pıhtılaşma sisteminin aktivitesi sırasında kullanım yoluyla normal yollardan gerçekleşir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durumlar:

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

RECOMBINATE, endojen Faktör VIII gibi davranır. İnsanda önerilen dozların birkaç kat fazlasıyla kullanıldığı hayvan çalışmalarında toksik etkilere rastlanmamıştır. RECOMBINATE, AHF'nin insan plazmasındaki konsantrasyonunu önemli ölçüde geçen dozlarda *in vitro* olarak ve beklenen maksimum klinik dozun yaklaşık 10 katı dozunda *in vivo* olarak, mutajenik potansiyeli açısından test edilmiş; revers mutasyona, kromozom anomalilerine ya da kemik iliği polikromatik eritrositlerinde mikronukleus artışına neden olmamıştır. Klinik deneyimlerde tümör oluşumuna yol açan ya da mutajenik herhangi bir bulgu gözlenmediği için, karsinojenik potansiyelini araştırmak amacıyla uzun süreli hayvan çalışmalarına gerek duyulmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

İnsan albumini

Sodyum klorür

Histidin

Makrogol 3350

Kalsiyum klorür dihidrat

Steril enjeksiyonluk su (çözücü olarak)

6.2. Geçimsizlikler

RECOMBINATE, diğer tıbbi ürünler ve çözücülerle karıştırılmamalıdır.

Bazı infüzyon ekipmanlarının iç duvarlarından Faktör VIII'in emilmesinin bir sonucu olarak tedavide başarısızlık görülebilir. Bu nedenle, yalnızca preparatla birlikte sağlanan infüzyon setleri kullanılmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

RECOMBINATE dondurulmamalıdır ve rekonstitüsyondan sonraki 3 saat içerisinde uygulanmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8 °C'de 2 yıl boyunca saklanabilir. 2 yıllık süre içerisinde, kullanımdan önce 6 ay süreyle 15 -25°C'de saklanabilir.

Preparat dondurulmamalıdır.

Oda sıcaklığında saklanmışsa, yeniden 2-8 °C'de saklanmamalıdır. 15 -25°C'de karıştırıldıktan sonraki 3 saat içerisinde uygulanmalıdır. Karıştırıldıktan sonra buzdolabında saklanmamalıdır.

Dış kartonu içinde, ışıktan korunucak şekilde saklanmalıdır .

Flakon üzerinde belirtilmiş son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir RECOMBINATE kutusu içinde:

Liyofilize toz, kauçuk tapalı tip 1 cam flakon içerisindedir.

Her kutusunda ayrıca 10 ml'lik enjeksiyonluk su (kauçuk tapalı tip 1 cam flakon içerisinde), BAXJECT II (iğnesiz rekonstitüsyon için), 1 adet steril tek kullanımlık enjektör ve 1 adet steril mini infüzyon seti bulunmaktadır.

BAXJECT II'ye alternatif olarak rekonstitüsyon için iğneli set olarak 1 adet steril çift uçlu iğne (seyreltici sıvıyı RECOMBINATE flakonuna aktarmak için), 1 adet steril filtreli iğne (karışımdan sonra çözeltiyi enjektöre aktarmak için) bulunabilir.

Her kutu 1 adet RECOMBINATE içerir.

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

Preparat, enjeksiyonluk steril su ile rekonstitüsyondan sonra intravenöz olarak uygulanmalıdır. Ambalajın içeriğinde bulunan tek kullanımlık plastik enjektör kullanılmalıdır.

- Etikette belirtilen son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.
- Rekonstitüsyondan sonraki 3 saat içerisinde kullanılmalıdır.
- Preparat rekonstitüsyondan sonra buzdolabında saklanmamalıdır.
- Kullandıktan sonra flakonun içinde kalan çözelti atılmalıdır.
- Çözelti berrak ya da hafif opalesan olmalıdır. Bulanık ya da içerisinde partikül bulunan çözeltileri kullanmayınız. Uygulamadan önce, içerisinde partikül bulunup bulunmadığı ya da renginde değişiklik olup olmadığı gözle kontrol edilmelidir.
- Ürün, steril bariyer sistemi ya da ambalajı hasarlıysa ya da herhangi bir bozulma belirtisi varsa kullanmayınız.

Rekonstitüsyon: Aseptik Teknik Kullanınız

BAXJECT II kullanarak rekonstitüsyon

1. RECOMBINATE (liyofilize toz) ve Steril Enjeksiyonluk Suyun (çözücü) sıcaklığının 15-25 °C arası sıcaklığa gelmesi sağlanır.
2. Konsantre ve çözücü içeren flakonların kapağı çıkarılır.
3. Tapalar antiseptik çözeltiyle silinir. Flakonlar düz bir yüzeye yerleştirilir.
4. BAXJECT II cihazını, içine dokunmadan dışındaki kağıdı yırtarak görünür hale getirin (Şek. a). Cihazı ambalajından çıkarmayınız.
5. Ambalajın dışından tutarak şeffaf plastik ucu sulandırıcı içeren flakona, tapanın merkezinden uygulayınız. Daha sonra ucundan tutarak BAXJECT II ambalajını çıkarınız (Şek. b). BAXJECT II cihazındaki mavi kapağı yerinde bırakınız.
6. BAXJECT II cihazı çözücü flakonla birlikte, flakon yukarıda kalacak şekilde başaşağı çeviriniz. Daha sonra beyaz plastik ucu RECOMBINATE içeren flakonun tapasına uygulayınız. Flakon içindeki vakum sulandırıcıyı çekecektir (Şek. c).
7. Tüm materyal çözülene kadar yavaşça döndürünüz. RECOMBINATE'in tümüyle çözünmesi sağlanmalıdır; bu yapılmadığında etken maddenin bir bölümü filtre iğnesi tarafından tutulacaktır. Ürün süratle çözünür (genellikle 1 dakikadan kısa sürede).

İğne kullanarak rekonstitüsyon

1. RECOMBINATE (liyofilize toz) ve Steril Enjeksiyonluk Suyun (çözücü) sıcaklığının 15-25 °C arası sıcaklığa gelmesi sağlanır.
2. Konsantre ve çözücü içeren flakonların kapağı çıkarılır.
3. Tapalar antiseptik çözeltiyle silinir. Flakonlar düz bir yüzeye yerleştirilir.
4. Çift uçlu iğnenin bir ucundaki koruyucu çıkarılarak sulandırıcı içeren flakona, tapanın merkezinden uygulayınız.
5. Çift uçlu iğnenin diğer ucundaki koruyucu da çıkarılarak, daha önce uygulandığı sulandırıcı flakonla birlikte dik konumda duran RECOMBINATE flakonuna tapasının merkezinden uygulanır. Flakon içindeki vakum sulandırıcıyı çekecektir.
6. İğne, önce sulandırıcı içeren flakondan, daha sonra RECOMBINATE flakonundan çıkarılarak iki flakonun birbirinden ayrılması sağlanır. Tüm materyal çözülene kadar flakon yavaşça döndürülür. RECOMBINATE'in tümüyle çözünmesi sağlanmalıdır; bu yapılmadığında etken maddenin bir bölümü filtre iğnesi tarafından tutulacaktır.

Şek. a Şek. b Şek. c

Uygulama: Aseptik Teknik Kullanınız

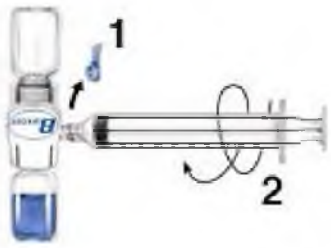
Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirildikten sonra 3 saat içinde kullanılması önerilir. Kullanıma hazır hale getirilmiş preparat buzdolabında saklanmamalıdır. Parenteral yolla uygulanan ilaçların, uygulama öncesinde partikül içerip içermediği ya da renginde bozulma olup olmadığı kontrol edilmelidir. RECOMBINATE için renksiz ya da uçuk sarı bir renk uygun kabul edilebilir.

1. BAXJECT II'nin mavi kapağını çıkarınız. ENJEKTÖRE HAVA ÇEKMEYİNİZ. Enjektörü BAXJECT II'ye iliştiriniz (Şek. d).
2. Sistemi başaşağı çeviriniz (konsantre içeren flakon yukarıda kalacak şekilde). Enjektörün pistonunu yavaşça çekerek konsantreyi enjektöre alınız (Şek. e).
3. Enjektörü ayırınız.
4. Uygulama setini enjektöre iliştiriniz. İntravenöz olarak enjekte edilir. Preparat dakikada 10 ml hızla uygulanabilir. RECOMBINATE uygulama öncesi ve sonrasında nabız sayılmalıdır. Önemli bir artış görülürse uygulamanın yavaşlatılması ya da enjeksiyona geçici olarak ara verilmesiyle semptomlar genellikle tümüyle kaybolur (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirildikten sonra 3 saat içinde kullanılması önerilir. Kullanıma hazır hale getirilmiş preparat buzdolabında saklanmamalıdır. Parenteral yolla uygulanan ilaçların, uygulama öncesinde partikül içerip içermediği ya da renginde bozulma olup olmadığı kontrol edilmelidir. RECOMBINATE için renksiz ya da uçuk sarı bir renk uygun kabul edilebilir.

1. Filtre içeren iğne tek kullanımlık plastik enjektörün ucuna yerleştirilerek, enjektör içine hava çekilir.
2. İğne, sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş RECOMBINATE flakonuna uygulanır.
3. Flakona enjektör içindeki hava enjekte edildikten sonra sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş materyal enjektöre çekilir.
4. Enjektörden filtre içeren iğne ayrılarak bu iğne atılır. İntravenöz olarak enjekte edilir. Preparat dakikada 10 ml hızla uygulanabilir. RECOMBINATE uygulama öncesi ve sonrasında nabız sayılmalıdır. Önemli bir artış görülürse uygulamanın yavaşlatılması ya da enjeksiyona geçici olarak ara verilmesiyle semptomlar genellikle tümüyle kaybolur (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).
5. Her bir sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş RECOMBINATE'i enjektöre çekmek için yeni bir filtreli iğne kullanılmalıdır.

Şek. d



Şek. e

7. RUHSAT SAHİBİ

Ruhsat Sahibi: Baxter Healthcare Corporation, ABD lisansıyla

Adı : Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Adresi : Cendere Yolu, Pırnal Keçeli Bahçesi
34390 Ayazağa-İSTANBUL
Tel: (0.212) 329 62 00 Faks: (0.212) 289 92 75

Üretici: Baxter Healthcare Corporation, ABD

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

117/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17 Mayıs 2005

Ruhsat yenileme tarihi: 17 Mayıs 2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ