

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HAEMONINE 1000 IU/10 mL IV enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü

Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

İnsan koagülasyon faktörü IX

HAEMONINE toz flakonu, 10 mL enjeksiyonluk su ile sulandırıldığında yaklaşık 100 IU/mL insan koagülasyon faktörü IX ihtiva eder.

Potens (IU) Avrupa Farmakopesi bir aşamalı pıhtılaşma testi kullanılarak belirlenir. HAEMONINE'nın spesifik aktivitesi ≥ 70 IU/mg proteindir.

Yardımcı maddeler:

1 ml sulandırılmış çözelti:

Sodyum sitrat: 5,16 mg

Sodyum klorür: 9,12 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk toz ve çözücü

Sulandırıldıktan sonra gözle görülür partikül içermeyen berrak ya da hafif opak çözelti elde edilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hemofili B (konjenital Faktör IX eksikliği) hastalarında kanamanın profilaksisi ve tedavisinde endikedir.

HAEMONINE yetişkinlerde, ergenlerde ve 6 yaş ve üzeri çocuklarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedaviye mutlaka hemofili tedavisi konusunda uzman bir doktorun gözetiminde başlanmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin monitörizasyonu

Uygulanacak doza ve tekrarlanan infüzyonların sıklığına rehberlik etmesi için tedavinin seyri

boyunca, faktör IX seviyelerinin uygun şekilde belirlenmesi önerilmektedir. Her hastanın faktör IX'a yanıtı farklı yarılanma ömürleri ve iyileşme süreleri ile değişiklik gösterebilir. Vücut ağırlığına bağlı doz normalin altındaki veya üzerindeki kiloya sahip hastalarda ayarlama ve faktör IX seviyelerinin izlenmesini gerektirebilir. Özellikle büyük cerrahi girişimlerde, koagülasyon analizi (plazma faktör IX aktivitesi) vasıtasıyla ikame tedavisinin hassas şekilde izlenmesi zorunludur.

Pozoloji

Doz ve ikame tedavisinin süresi, faktör IX eksikliğinin şiddetine, kanamanın yeri ve derecesi ile hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan faktör IX birimi sayısı, faktör IX ürünleri için Dünya Sağlık Örgütü tarafından onaylanmış mevcut Uluslararası Birim (IU) cinsinden ifade edilir. Faktör IX'ın plazmadaki aktivitesi, yüzde (normal insan plazmasına göre) olarak veya Uluslararası Birim (plazmadaki faktör IX için uluslararası bir standarda göre) cinsinden ifade edilir.

Faktör IX aktivitesinin bir Uluslararası Birimi (IU) bir mL normal insan plazmasında bulunan faktör IX miktarıdır.

İhtiyaç halinde ilaç alımı

Gerekli faktör IX dozunun hesaplanması, şu ampirik bulguya dayanmaktadır: Vücut ağırlığının kg'ı başına 1 IU faktör IX, plazma faktör IX aktivitesini normal aktiviteye göre %1-2 artırır. Gerekli doz aşağıdaki formül kullanılarak bulunur:

$$\text{Gerekli IU} = \text{vücut ağırlığı (kg)} \times \text{istenen faktör IX artışı (\%)} (\text{IU/dL}) \times 0.8$$

Uygulanacak dozun miktarı ve uygulama sıklığı her bir vakadaki klinik etkinliğe göre uyarlanmalıdır.

Aşağıda belirtilen hemorajik durumların ortaya çıkması halinde, faktör IX aktivitesi, bu süre içinde, belirtilen plazma aktivitesi düzeyinin (normalin %'si veya IU/dL) altına düşmemelidir. Aşağıdaki tablo, kanama vakaları ve ameliyatlarda kullanılacak dozlar için kılavuz olarak kullanılabilir:

Kanama derecesi/ Cerrahi prosedürün cinsi	Gerekli Faktör IX düzeyi (%) (IU/dL)	Doz sıklığı (saat)/tedavi süresi (gün)
Kanama		
Erken hemartroz, kas kanaması veya oral kanama	20- 40	24 saatte bir tekrarlanır. En az 1 gün, ağrı ile kendini belli eden kanama duruncaya veya iyileşinceye kadar.
Daha yoğun hemartroz, kas kanaması veya hematoma	30 -60	İnfüzyon, 3-4 gün veya daha uzun süreyle 24 saatte bir tekrarlanır, ağrı ve akut iş görememe hali geçinceye kadar devam edilir.
Hayati tehlike yaratan kanamalar	60-100	Tehlike geçinceye kadar 8-24 saatte bir infüzyon tekrarlanır.
Cerrahi Operasyon		

Minör (diş çekimi dahil)	30- 60	İyileşinceye kadar en az 1 gün, 24 saatte bir uygulanır.
Majör	80-100 (Operasyon öncesi ve sonrası)	Yarada yeterli iyileşme sağlanıncaya kadar infüzyon 8-24 saatte bir tekrarlanır, daha sonra %30-%60 (IU/dL) faktör IX aktivitesi sağlanıncaya kadar en az 7 gün daha devam edilir.

Profilaksi:

Ağır hemofili B vakalarında, kanamanın uzun süreli profilaksisi için, normal dozlar 3-4 günlük aralıklarla, vücut ağırlığının her bir kilogramı için 20-40 IU faktör IX'dur. Bazı durumlarda, özellikle daha genç hastalarda, daha kısa doz aralıkları veya daha yüksek doz uygulaması gerekebilir.

Uygulama şekli:

Ürün intravenöz yolla uygulanır. Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız. Uygulama hızının 5 mL/dakika olan maksimum infüzyon hızını aşmaması önerilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

HAEMONINE'nin böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenlik ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

6 yaşından küçük çocuklarda HAEMONINE kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Dozaj ve infüzyon hızı hastanın durumuna göre ayarlanır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Ürünün etken madde ya da Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir bileşene veya heparine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği:

HAEMONINE, 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. HAEMONINE '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 virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmaya virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Ayrıca;

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

Aşırı duyarlılık

HAEMONINE ile alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Ürün faktör IX dışında eser miktarlarda insan proteini içerir. Hastalara, bu tip semptomlar görüldüğünde, ürün kullanımının derhal durdurulmaları ve doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir. Hastalar/bakıcıları, kurdeşen, bütün vücudu saran ürtiker, göğüs sıkışması, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksiyi de içine alan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Şok durumunda şok için standart tedavi uygulanmalıdır.

İnhibitörler

İnsan koagülasyon faktör IX ürünleri ile tekrarlı tedaviden sonra hastalar, nötralize edici ajanların (inhibitör) gelişip gelişmediğinin saptanması açısından izlemelidir. İnhibitörler, uygun biyolojik testler kullanılarak Bethesda Birimi (BU) cinsinden kantifiye edilmelidir.

Literatürde, faktör IX inhibitörleri ile alerjik reaksiyonların görülmesi arasında bir korelasyon olduğunu gösteren raporlar bulunmaktadır. Bu nedenle, alerjik reaksiyon gösteren hastalar, inhibitör mevcutiyeti açısından değerlendirilmelidir. Faktör IX inhibitörü taşıyan hastalarda, tekrarlanan faktör IX uygulamasında anafilaksi riskinin daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır.

Faktör IX ürünleri ile olası alerjik reaksiyon riski nedeniyle, faktör IX başlangıç uygulaması, tedavi eden hekimin kararına göre, alerjik reaksiyonlara gerekli müdahalenin yapılabileceği bir merkezde, tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

Tromboembolizm

Potansiyel tromboembolik komplikasyon riskinden dolayı, önceden var olan risk faktörleri ör. karaciğer hastalığı olanlarda, ameliyat sonrasında, yeni doğanlarda veya trombotik olay veya diseminasyon (yaygın) intravasküler koagülasyon (DIC) riski taşıyan hastalarda bu tıbbi ürün uygulanırken, uygun biyolojik testlerle trombotik semptomlar ve konsumptif koagülopatinin erken belirtilerini saptayabilmek için klinik gözetim uygulanmalıdır. Bu durumların her birinde, HAEMONINE uygulamasının potansiyel yararı, yukarıda belirtilen komplikasyonlara göre hesaplanmalıdır.

Aditif veya sinerjistik farmakodinamik etkilerden dolayı, antifibrinolitik ajanların anti-inhibitör

koagülan kompleksi veya faktör IX kompleksi ile birlikte kullanımı tromboz riskini artırabilir.

Kardiyovasküler olaylar

Mevcut kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalarda, faktör IX ile tedavi kardiyovasküler riski daha da artırabilir.

Kateter ilişkili komplikasyonlar

Eğer bir santral venöz erişim aracı gerekliyse, lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter bölgesi trombozu dahil santral venöz erişim aracı ile ilişkili komplikasyonlara dikkat edilmelidir.

Bulaşıcı ajanlar

İnsan kanı ya da plazmasından üretilen tıbbi ürünlerin kullanımının neden olduğu enfeksiyonları önlemek için alınan standart önlemler, bağışçıların seçimini, bireysel bağışların ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon markerleri için taramadan geçirilmesini ve virüslerin etkisiz hale getirilmesi/elimine edilmesi için etkin üretim basamaklarının dahil edilmesini içerir. Buna rağmen, insan kanından ya da plazmasından hazırlanan ilaçlar hastalara uygulandığında, enfeksiyona neden olan ajanların bulaşma olasılığı tamamen ortadan kaldırılamaz. Bu durum ayrıca bilinmeyen ya da sonradan ortaya çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin, insan immün yetmezliği virüsü (HIV), hepatit B (HBV) virüsü, hepatit C (HCV) virüsü gibi zarflı virüsler ve zarfsız hepatit A virüsü (HAV) için etkili olarak kabul edilir.

Alınan önlemler parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı sınırlı değerde olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, hamile kadınlar (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezliği veya artmış eritropoezi olan (örn.; hemolitik anemi) kişiler için ciddi olabilir.

İzlenebilirlik

Hasta ve ürün serisi arasındaki ilişkiyi belirlemek için her bir HAEMONINE dozunun alımında ürünün adının ve seri numarasının kaydedilmesi önemle önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Listelenen uyarılar ve önlemler hem 6 yaş ve üzeri çocuklar hem yetişkinler için geçerlidir. (Bkz. Bölüm 4.2)

Bu tıbbi ürün DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının % 4.4'üne eşdeğer 2000 IU standart doz başına yaklaşık 87 mg (3.8 mmol) sodyum içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir. İnsan koagülasyon faktörü IX'un, diğer ilaçlarla etkileştiğine dair herhangi bir bildirim bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategori: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

HAEMONINE'nin, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin özel bir öneri veya, tedavi sırasında veya sonrasında doğum kontrolünün gerekli olduğuna dair herhangi bir bilgi söz konusu değildir.

Gebelik dönemi:

Kadınlarda hemofili B'nin nadir görülmesi nedeniyle, gebelikte faktör IX kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir. 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.

Bu nedenle, HAEMONINE gebelik dönemi boyunca yalnız açık şekilde endike olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Faktör IX'un insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Faktör IX'un süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Kadınlarda hemofili B'nin nadir görülmesi nedeniyle, laktasyon döneminde faktör IX kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da HAEMONINE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve HAEMONINE tedavisinin çocuk açısından faydası dikkate alınmalıdır. HAEMONINE emzirme dönemi boyunca yalnız açık şekilde endike olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Fertilite verileri mevcut değildir. Faktör IX'un üreme yeteneği ve fertilite üzerindeki etkisi ile ilgili hayvan deneyleri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HAEMONINE'nin araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler**Güvenlilik profilinin özeti**

Aşırı duyarlılık reaksiyonları veya anafilaktik reaksiyonlar (anjiyoödem, enfeksiyon bölgesinde yanma ve batma hissi, soğuk terleme, sıcak basması, genel ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste rahatsızlık hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı nefes) nadiren gözlenmiştir.

Bazı vakalarda, bu reaksiyonlar şiddetli anafilaksiye ilerlemiş ve faktör IX inhibitörlerinin gelişmesi ile zamansal ilişki içinde olmuşlardır (Bkz. Bölüm 4.4).

Faktör IX inhibitörleri olan veya alerjik reaksiyon hikayesi olan hemofili B hastalarında bağışıklık toleransı indüksiyonu girişiminin ardından nefrotik sendrom rapor edilmiştir.

HAEMONINE, alerjik reaksiyona ve kan pıhtılaşma sistemini etkileyebilecek şekilde düşük kan hücresi sayısına neden olabilen miktar tayin limiti (0.1 IU/mL) altında eser miktarda heparin içerebilir. Heparin kaynaklı alerjik reaksiyonlar içeren geçmişi olan hastalar heparin içeren ilaçları kullanmaktan kaçınmalıdırlar.

Hemofili B hastaları, faktör IX'a karşı nötralize edici antikorlar (inhibitörler) geliştirebilirler. Eğer bu tür inhibitörler oluşursa, durum kendini yetersiz klinik yanıt olarak gösterir. Böyle vakalarda, uzman bir hemofili merkezi ile temasa geçilmesi önerilir.

En yüksek risk düşük saflıktaki ürünlerde olmak üzere faktör IX ürünlerinin uygulamasının ardından bir tromboembolik atak riski mevcuttur. Düşük saflıktaki faktör IX ürünlerinin kullanımı miyokard enfarktüsü, dissemine intravasküler koagülasyon, venöz tromboz ve pulmoner embolizm vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek saflıkta faktör IX kullanımı nadiren bu tür yan etkiler ile ilişkili olmuştur.

Bulaşıcı ajanlara ilişkin güvenlik bilgisi için Bölüm 4.4'e bakınız.

İstenmeyen etkilerin sıklıkları aşağıdaki şekilde 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).

Klinik çalışmalarda HAEMONINE ile advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı (sıklıklar tedavi edilen her bir hasta için hesaplanmıştır (n=36))/frekanslar tedavi edilen hasta başına hesaplanır ve pazarlama sonrası kullanımda tanımlanır.

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyonlar
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok yaygın*	Aşırı duyarlılık
Psikiyatrik hastalıkları	Yaygın	Anksiyete
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Hiperestezi
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Sıcak basması
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Bulantı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Alerjik dermatit, ürtiker
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Sırt ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Üşüme hissi, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (ağrı ve döküntü dahil)
Araştırmalar	Bilinmiyor**	Faktör IX inhibisyonu

* Aşırı duyarlılık alerjik veya alerjik olmayan reaksiyonlar olabilir. Gerçek alerjik reaksiyonlar nadirdir.

** Pazarlama sonrası kaynaklar tarafından bildirilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Faktör IX inhibisyonu

İnhibe edici antikorların gelişmesi hemofili B hastalarının tedavisinde bilinen bir komplikasyondur. Şimdiye kadar önceden tedavi görmemiş hastalarla deneyim mevcut değildir. Klinik geliştirme süresinde, 1493 maruziyet günü boyunca önceden tedavi görmüş hastalarda (n=36) hiçbir faktöre IX inhibitör indüksiyonu gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Advers reaksiyonların sıklığı, tip ve şiddeti hem 6 yaş ve üzeri çocuklar hem yetişkinler için geçerlidir. (Bkz. Bölüm 4.2)

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 bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler: Vitamin K ve diğer hemostatikler, kan koagülasyon faktörleri, kan koagülasyon faktörü IX.

ATC Kodu: B02BD04

Faktör IX, moleküler ağırlığı 68.000 Dalton olan tek zincirli bir glikoproteindir. K-vitaminine bağımlı bir pıhtılaşma faktörüdür ve karaciğerde sentezlenir. Faktör IX, intrinsek koagülasyon yolağında faktör XIa ile ve ekstrinsek yolda faktör VII/doku faktörü kompleksi ile aktive edilir. Aktive edilmiş faktör IX, aktive edilmiş faktör VIII ile kombinasyon halinde, faktör X'u aktive eder. Aktive edilmiş faktör X protrombini trombine dönüştürür. Daha sonra trombin, fibrinojenin fibrine dönüştürür ve pıhtı oluşur. Hemofili B, faktör IX düzeylerindeki azalmadan kaynaklanan, cinsiyete bağlı kalıtsal bir kan pıhtılaşması bozukluğudur ve spontan olarak veya kaza veya cerrahi travma sonucunda eklemelerde, kaslarda veya iç organlarda önemli miktarda kanamaya neden olur. İkame tedavisi ile faktör IX'un plazmadaki düzeyi artırılır. Böylelikle faktör IX eksikliği geçici olarak düzeltilir ve kanama eğilimi düzeltilir.

ABR'nin (yıllık kanama hızı) farklı faktör konsantreleri ve farklı klinik çalışmalar arasında karşılaştırılabilir olmadığı dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

6 yaşından küçük çocuklarda HAEMONINE kullanımını tavsiye etmek için yeterli bilgi bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

13 hasta ile gerçekleştirilen bir farmakokinetik çalışması aşağıdaki sonuçları vermiştir:

Emilim:

Bifazik bir model kullanılarak 13 hasta ile yürütülen bir farmakokinetik çalışmada ortalama başlangıç yarılanma ömrü ilk vizitte $2,2 \pm 1,9$ saat ve 3. ayda $3,1 \pm 2,9$ saat olmuştur.

Dağılım ve biyotransformasyon:

Ortalama terminal yarılanma ömrü ilk vizitte $28,5 \pm 12,1$ saat ve 3. ayda $30,1 \pm 14,7$ saat olarak hesaplanmıştır. HAEMONINE'nin artımlı geri kazanımı ilk vizitte ve 3. ayda sırasıyla $\%69,8 \pm 21,6$ ve $\%72,2 \pm 22,2$ olmuştur. Bu da ilk vizitte $0,015 \pm 0,005$ IU/mL /IU/kg vücut ağırlığı ve 3. ayda $0,016 \pm 0,005$ IU/mL /IU/kg vücut ağırlığı artımlı geri kazanıma karşılık gelmektedir.

Eliminasyon:

HAEMONINE'nin diğer farmakokinetik parametreleri aşağıda olduğu gibidir:

Eğri altında kalan alan (EAA): yaklaşık $25 \text{ IU} \cdot \text{saat/mL}$; Ortalama kalış süresi (MRH): yaklaşık 33 saat;

Klirens: yaklaşık 200 mL /saat .

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durumlar:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durumlar ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Ürün yalnız insan plazması türevi proteinler başka bir deyişle endojen faktör IX ile özdeş yüksek saflıkta koagülasyon faktör IX içerir. Bir Ames testindeki klinik öncesi çalışmalar ürünün mutajenik potansiyeline ilişkin bir bulgu göstermemiştir. HAEMONINE değişik tavşan modellerinde anormal toksisite ve trombojenik potansiyel için test edilmiştir. Sonuçlar toksikolojik veya trombojenik potansiyele ilişkin hiçbir bulgu ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Arginin

Lizin

Sodyum sitrat

Sodyum klorür

Çözücü:

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

İnsan koagülasyon faktörü IX'in bazı infüzyon ekipmanlarının iç yüzeylerine adsorpsiyonu sonucu tedavi hataları oluşabileceğinden, yalnızca verilen infüzyon setleri kullanılmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalı, dondurulmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ürünü, dış karton kutusu içinde saklayınız ve ışıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

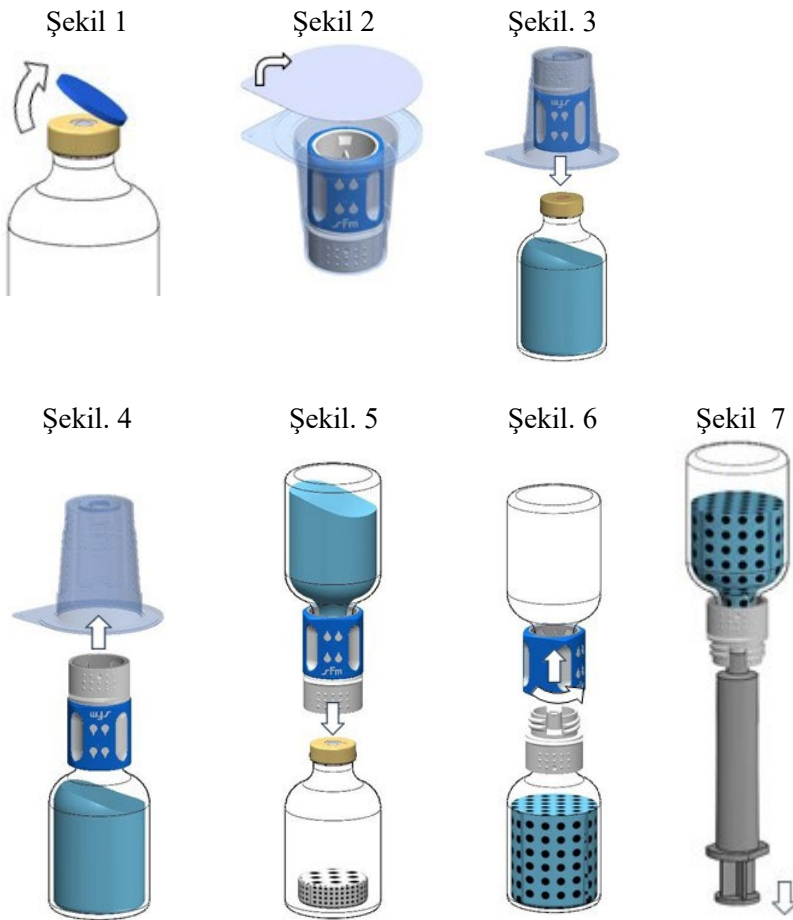
1 paket HAEMONINE 1000 IU/5 mL IV enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü aşağıdakileri içerir:

Tip I (Av. Far.) klorobütıl kauçuk tıpalı Tip I cam (Av. Far.) flakon içerisinde toz

Tip I (Av. Far.) klorobütıl kauçuk tıpalı Tip I cam (Av. Far.) flakon içerisinde çözücü (10 mL)

Aynı paket 1 adet tek kullanımlık enjektör (10 mL), 1 adet integral filtreli transfer sistemi ve bir adet kelebek kanül içerir.

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



Konsantrenin çözünmesi:

- Açılmamış flakonlardaki çözücü (enjeksiyonluk su) ve tozu oda sıcaklığına getirin. Isıtma için bir su banyosu kullanıldığında, suyun kesinlikle kapak ya da stoperle temas etmemesi için gerekli dikkat gösterilmelidir. Aksi takdirde ilacın kontaminasyonu meydana gelebilir.
- Kauçuk tıpların merkezi kısımlarını ortaya çıkarmak için çözücü ve toz flakon kapaklarını çıkarın (Şekil 1). Toz ve çözücü flakonlarının lastik tıplarını bir dezenfektanla temizleyiniz.

- Transfer sistemi ambalajının kapağını tamamen çıkarın (Şekil 2). Şişe ile temas edecek uç kısma temas etmeyin.
- Çözücü flakonunu düz bir yüzeye yerleştirin. Transfer sisteminin mavi kısmını, çözücüyü içeren dik duran flakonun üzerine düz bir şekilde yerine oturuncaya kadar blisterin içine yerleştirin (Şekil 3). Transfer sistemini bükmeyin.
- Blisterin kalan kısmını transfer sisteminden çıkarın. Bu durumda transfer sisteminin beyaz kısmı görünür olmuştur (Şekil 4).
- Ürün flakonunu düz bir yüzeye yerleştirin.
- Transfer sistemi ve çözücü flakon kombinasyonunu ters çevirin. Adaptörün beyaz kısmının sivri ucunu yerine oturuncaya kadar ürün flakonunu tıpasından düz bir şekilde aşağıya doğru itin (Şekil 5). Ürün flakonunda bulunan vakum, çözücünün ürün flakonuna akmasına neden olur.
- Ürün flakonunu hafifçe sallayarak kuru maddenin çözünmesini kolaylaştırınız. Sert bir şekilde çalkalamayınız, köpük oluşumundan kaçınılması gereklidir. Bu çözelti berrak veya hafif opalesan görünümündedir.
- Daha sonra transfer sisteminin mavi kısmını çözücü flakonuyla birlikte saat yönünün tersine çevirerek çıkarın (Şekil 6). Transfer sisteminin mavi kısmı takılı çözücü flakonunu atın. Luer-Lock bağlantısı artık görünürdür.

Kullanıma hazır çözelti çözöldükten sonra hemen kullanılmalıdır. Bulanık olan veya gözle görülür partiküller içeren çözeltiyi kullanmayınız.

Enjeksiyon:

- Kuru madde yukarıda belirtildiği gibi çözöldüğünde transfer sistemin şeffaf bölümü ile Luer-Lock bağlantısı bulunan kapalı enjektörü substrat flakonuna doğru itiniz (Şekil 7). Bu çözölen preparatın enjektöre çekilmesine izin verecektir. Transfer sistemi kendi dahili filtreye sahip olduğundan ayrı bir filtre gerekli değildir.
- Transfer sistemin beyaz kısmı ile flakonun dikkatli şekilde ayırınız. Kapalı kelebek iğne kullanarak enjeksiyon preparatını intravenöz yolla yavaş şekilde enjekte ediniz. Enjeksiyon hızı en fazla 2-3 mL/dakika olmalıdır.
- Kelebek iğne kullanıldıktan sonra koruyucu kapak ile güvenli hale getirilebilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Maxicells İlaç San. A.Ş.
Yeşilköy Mah. Atatürk Cad. EGS Business Park
No : 12 İç Kapı No: 138
Bakırköy 31149 – İstanbul
Tel : 0(212) 507 90 90
Faks : 0(212) 507 80 80

8. RUHSAT NUMARASI

2021/167

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:18.06.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ