

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

HEMOFIL M 1000 IU IV infüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Antihemofilik Faktör (İnsan) Metod M, Monoklonal Saflaştırılmış
Nanofiltrelenmiş
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Antihemofilik faktör (AHF): 1000 IU (nominal olarak).

Yardımcı maddeler:

- Sodyum klorür: 0,15 mmol/mL

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için kuru toz.

Çözücü: Steril enjeksiyonluk su.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

HEMOFIL M hemofili-A hastalarında görülen kanama dönemlerinin önlenmesi ve kontrol altına alınmasında kullanılır.

HEMOFIL M von Willebrand hastalığında endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

HEMOFIL M yalnızca intravenöz yoldan uygulanmalıdır.

IU/dL plazma ya da normalin yüzdesi olarak ifade edilen *in vivo* maksimum AHF düzeyi, vücut ağırlığının kilogramı başına uygulanan dozun (IU/kg) ikiyle çarpılmasıyla belirlenebilir. Bu hesaplama Abildgaard ve arkadaşlarının⁽¹⁾ klinik bulgularına dayanmaktadır.

Bu klinik bulgular 15 değişik lot HEMOFIL M kullanılarak 56 hemofili hastasında *in vivo* sağlanan konsantrasyonlar ve sağkalımın araştırıldığı ortak bir çalışmanın⁽²⁾ verileriyle de

¹ Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ, *et al*: Treatment of hemophilia with glycine-precipitated Factor VIII. **New Eng J Med** 275:471-475, 1966.

² Addiego, Jr. JE, Gomperts E, Liu S. *et al*: Treatment of hemophilia A with a highly purified Factor VIII concentrate prepared by Anti-FVIIIc immunoaffinity chromatography. **Thrombosis and Haemostasis** 67:19-27, 1992 .

desteklenmektedir. Bu çalışmada her kilogram için uygulanan 1 IU dozun infüzyon öncesi döneme göre yaklaşık 2,0 IU/dL yükselme sağladığı gösterilmiştir.

Örneğin:

- (1) 70 kg ağırlığındaki bir hastaya uygulanan 1750 IU AHF dozuyla ya da bir başka deyişle 25 IU/kg (1750/70) AHF dozuyla infüzyon sonrası sağlanabilecek maksimum AHF artışı $25 \times 2 = 50$ IU/ dL (normalin %50'si) olarak beklenmelidir.
- (2) 40 kg ağırlığındaki bir çocuk için %70'lik bir maksimum AHF düzeyi isteniyorsa bu durumda doz $70/2 \times 40 = 1400$ IU olmalıdır.

Önerilen dozaj şeması:

Dozun hekim tarafından belirlenmesi önerilir. Ancak aşağıdaki doz şeması, dozun belirlenmesinde yol gösterici olarak kullanılabilir.

| Kanamalı Durumlar: | | |
|---|--|---|
| Kanama Derecesi | Kanda infüzyon sonrasında istenen antihemofilik faktör etkinliği (normalin yüzdesi ya da IU/ dL plazma olarak) | İnfüzyon sıklığı |
| Erken dönemde hemartroz veya kaslarda ya da ağız içinde kanama | 20 - 40 | Ağrıyla seyreden kanama dönemi düzeline ya da iyileşme sağlanana kadar, 1-3 gün için her 12-24 saatte bir olacak şekilde infüzyona başlanmalıdır. |
| Daha yaygın hemartroz, kas kanaması ya da hematoma | 30 - 60 | Ağrı ve hareket kısıtlılığı düzeline kadar, genellikle 3 gün ya da daha uzun süreyle, her 12-24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır. |
| Kafa travması, boğaz kanaması ya da şiddetli karın ağrısı gibi yaşamı tehdit eden kanamalar | 60 - 100 | Tehdit geçene kadar 8 – 24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır. |
| Cerrahi Girişimler | | |
| Ameliyat tipi | | |
| Ufak cerrahi girişimler (diş çekimi dahil) | 60 - 80 | Bir saatlik süre içinde yapılan oral fibrinolitik tedaviye ek olarak tek infüzyon yapılması vakaların yaklaşık %70'inde yeterli olur. |
| Büyük ameliyatlara | 80 – 100 (ameliyat öncesi ve sonrası) | İyileşme durumuna bağlı olarak her 8-24 saatte bir infüzyon tekrarlanmalıdır. |

Reçetelenen dozlarla kanamanın kontrol altına alınamadığı durumlarda, Faktör VIII'in plazma düzeyleri belirlenerek, tatmin edici bir klinik yanıtı sağlamak için yeterli dozlarda HEMOFIL M uygulanmalıdır.

Belirli durumlarda (örn. düşük titreli inhibitör varlığında) her bir standart uygulamada reçetelenenden daha yüksek dozlar gerekebilir. Yüksek titreli Faktör VIII inhibitörü olan hastalarda HEMOFIL M tedavisi etkili olmayabilir, bu tür hastalarda diğer tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır.

Dozaj ve tedavi süresi Faktör VIII eksikliğinin şiddetine, kanamanın yerine, derecesine ve hastanın klinik durumuna göre değişir. Büyük cerrahi girişimlerde ya da yaşamı tehdit eden kanama durumlarında, replasman tedavisinin dikkatli şekilde kontrol edilmesi özellikle önemlidir.

Dozun yukarıdaki hesaplamalara göre belirlenebilmesine karşın, uygun AHF düzeylerine ulaşıldığından ve idame ettirildiğinden emin olmak için, mümkünse uygun aralıklarla hastanın plazmasından seri AHF belirlenmeleri dahil, uygun laboratuvar testlerinin yapılması önerilir.

Uygulama şekli:

Steril enjeksiyonluk su ile seyreltikten sonra intravenöz yoldan uygulanır.

HEMOFIL M'in uygulama öncesi kullanıma hazırlanması: **Aseptik teknik kullanınız**

1. HEMOFIL M (kuru toz içeren konsantre) ve enjeksiyonluk steril su (çözücü) buzdolabından alınarak, sıcaklığının oda sıcaklığına gelmesi sağlanır.
2. Her iki flakonun (HEMOFIL M kuru toz içeren flakon ve çözücü içeren flakon) kapağı çıkarılarak lastik tıpların merkezleri görünür duruma getirilir.
3. Tıplar antiseptik çözeltiyle silinir.
4. İki uçlu iğnenin bir ucundaki koruyucu çıkarılarak, çözücü içeren flakonun tıpasına uygulanır.
5. İğnenin diğer ucundaki koruyucu da çıkarılarak, hızlıca daha önce uygulandığı çözücü flakonuyla birlikte HEMOFIL M içeren flakona, tıpanın merkezinden uygulanır. HEMOFIL M flakonundaki vakum, çözücü flakon içindeki enjeksiyonluk suyu çekecektir.
6. Önce çözücü flakonundan olmak üzere iğne, flakondan ayrılır. Etkin madde tamamen çözünene kadar flakon yavaşça döndürülür. Flakon içindeki materyalin tümüyle çözünmesi sağlanmalıdır. Aksi takdirde aktif materyal filtre tarafından uzaklaştırılacaktır.

Not: Hazırlanan preparat buzdolabına konmamalıdır.

Uygulama: **Aseptik teknik kullanınız**

Oda sıcaklığında uygulayınız.

HEMOFIL M hazırlandıktan sonra en geç 3 saat içinde uygulanmalıdır.

Enjektörle intravenöz uygulama:

Parenteral preparatlar, uygulama öncesi, içerisindeki parçacık bulunup bulunmadığı ve renginde bir değişiklik olup olmadığını belirlemek amacıyla gözle kontrol edilmelidir. Partikül içerdiği ya da renk değişikliği oluştuğu belirlenen flakonlar kullanılmamalıdır.

Bu tür çözeltilerin uygulanması sırasında cama yapışma görülebileceğinden, plastik enjektör kullanılması önerilir.

1. Filtre içeren iğne, tek kullanımlık plastik bir enjektörün ucuna yerleştirilerek, enjektöre hava çekilir.
2. İğne, kullanıma hazır duruma getirilmiş HEMOFIL M içeren flakona batırılır.
3. Flakona enjektör içindeki hava enjekte edildikten sonra, kullanıma hazır preparat enjektöre çekilir.
4. Enjektörden filtre içeren iğne ayrılır, uygun bir iğne takıldıktan sonra, uygulama hızı bölümünde önerildiği biçimde intravenöz olarak uygulanır.
5. Hastada bir flakondan fazla HEMOFIL M uygulanmasına gerek duyulursa, iki flakonun içeriği, her bir flakon için ayrı bir filtrelili iğne kullanarak tek enjektöre çekilebilir. Bu uygulamayla bir filtrelili iğnenin, yalnız bir HEMOFIL M flakonunun içeriğini filtre etmeye yeteceği unutulmamalıdır.

Uygulama hızı:

HEMOFIL M, önemli bir reaksiyona yol açmaksızın 10 mL/dak.'ya kadar hızlarda uygulanabilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Nabız sayısında artış).

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

HEMOFIL M, bileşiminde bulunan etkin maddesine, yardımcı maddelere veya fare proteinine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

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

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 içersinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüslerin etkisi için önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan

virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

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

HEMOFIL M kullanılması gerekiyorsa, hekim tarafından hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşuların (Hepatit A, Hepatit B) yaptırılması önerilebilir. Hastalar açısından HEMOFIL M her uygulandığında hastayla ürün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

Aşırı duyarlılık

HEMOFIL M uygulanması sırasında anafilaksi dahil, bronkospazm, dispne, hipotansiyon, göğüs ağrısı, yüzde ödem, ürtiker, deri döküntüleri, yüz ve boyunda kızarma, kaşıntı ve bulantı gibi belirtilerle seyreden alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebildiği bildirilmiştir.

İnhibitörler

Faktör VIII'e karşı nötralize edici antikor (inhibitörler) oluşumu, hemofili A hastalarının tedavisinde bilinen bir komplikasyondur. Bu inhibitörler genellikle faktör VIII prokoagülan aktiviteye yönelik olan IgG immüno globülinleridir ve modifiye tetkik kullanılarak her ml plazmada Bethesda Ünitesi (BU olarak ölçülür. İnhibitör gelişme riski, faktör VIII'e maruziyetin yanı sıra hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve bu risk ilk 50 maruziyet gününde en yüksek seviyededir; ancak risk yaygın görülmemesine rağmen yaşam boyu devam eder.

İnhibitör gelişiminin klinik önemi inhibitör titresine bağlı olacaktır; düşük titrenin teşkil ettiği yetersiz klinik yanıt riski, yüksek titreli inhibitörlere kıyasla daha az olacaktır. Genel olarak, koagülasyon faktörü VIII ürünleri ile tedavi edilen tüm hastalar, uygun klinik gözlem ve laboratuvar testleri ile inhibitörlerin gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Eğer beklenen faktör VIII aktivitesinin plazma düzeylerine ulaşılamazsa veya yeterli doz ile kanama kontrol altına alınamazsa faktör VIII inhibitörü varlığı açısından test yapılmalıdır. İnhibitör düzeyleri yüksek olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. Böyle hastaların tedavisi hemofili ve faktör VIII inhibitörleri tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yönlendirilmelidir.

Fare proteinine karşı antikor oluşması

HEMOFIL M eser miktarlarda fare proteini içerir (AHF aktivitesi ünitesi başına 0,1 ng'dan az). HEMOFIL M ile tedavi edilen hastalarda fare proteinine karşı aşırı duyarlılık gelişebilme olasılığı bulunmaktadır. Fare proteinine karşı aşırı duyarlılık geliştiği bildirilen herhangi bir vaka bulunmamaktadır.

Nabız sayısında artış

Preparat uygulanmadan önce ve uygulama sırasında nabız sayılmalıdır. Nabızda belirgin bir artış olduğunda, uygulama hızının azaltılmasıyla ya da infüzyonun geçici olarak durdurulmasıyla, genellikle belirtiler hızla kaybolur.

Hastaların bilgilendirilmesi

- Hastalara kendilerine HEMOFIL M uygulanmasından sonra gördükleri herhangi bir advers reaksiyon ya da problemi hekim ya da diğer sağlık personeline bildirmeleri söylenmelidir.
- Gebe ve immün yetmezlikli bireyler Parvovirus B19'a bağlı etkiler hakkında bilgilendirilmelidir. Parvovirüs B19 enfeksiyonunun semptomları, ateş, sersemlik hali/baş dönmesi, titreme, burun akıntısı ve bu semptomlardan yaklaşık 2 hafta sonra ortaya çıkan döküntü ve eklem ağrısıdır.
- Hastalar, aralarında birkaç gün veya hafta olabilen iştahsızlık, yorgunluk ve hafif ateşten sonra ortaya çıkan bulantı, kusma ve karın ağrısının da aralarında bulunduğu hepatit A'nın bulgu ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidir. İdrarda koyulaşma ve cilt renginde sararma diğer yaygın semptomlardır. Hastalar bu tür semptomlar görüldüğünde hekimlerine danışmaları konusunda teşvik edilmelidir
- Hastalar aşırı duyarlılığın erken işaretleri olan kurdeşen, yaygın ürtiker, yüzde ödem, yüz ve boyunda kızarıklık, bulantı, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, dispne, hipotansiyon ve anafilaksi hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalara bu tür semptomları görmeleri durumunda ürünü kullanmayı keserek hekimlerine danışmaları önerilmelidir.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her 1 mL'sinde 0,15 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

HEMOFIL M kullanılarak gerçekleştirilen herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Laboratuvar testleri

Uygun AHF düzeylerine ulaşıldığından ve idame ettirildiğinden emin olmak için, uygun aralıklarla hastanın plazmasından seri AHF belirlenmeleri dahil, uygun laboratuvar testleri yapılır.

Hasta plazmasında AHF düzeyi beklenen düzeylere ulaşmazsa ya da görünürde uygun dozların kullanılmasına karşın kanama kontrol altına alınamazsa, inhibitör varlığı düşünülmelidir. Uygun laboratuvar incelemeleriyle bu tür inhibitörlerin varlığı gösterilebilir ve her 1 mL plazma ya da tahmin edilen toplam plazma hacmi başına nötralize edilen AHF ünitesi şeklinde miktarı belirlenebilir.

İnhibitör miktarı düşük düzeylerdeyse (örn., 10 Bethesda Ünitesi/mL'den azsa), inhibitörleri nötralize etmek için gerekli miktarda AHF uygulandıktan sonra uygulanacak ek AHF miktarlarıyla, beklenen yarar sağlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

Gebelik dönemi

HEMOFIL M'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal-fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

HEMOFIL M ile hayvan üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. HEMOFIL M'in fetüste hasara yol açıp açmayacağı ya da üreme yeteneğini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. Gebe kadınlara ancak başka tedavi biçimi olmadığında uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

HEMOFIL M'in emziren kadınlarda güvenliliği değerlendirilmemiştir. İlacı anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. HEMOFIL reçete etmeden önce hekimin potansiyel riskleri ve faydaları değerlendirmesi gerekir.

Üreme yeteneği / Fertilite

HEMOFIL M ile hayvan üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. HEMOFIL M'in fetüste hasara yol açıp açmayacağı ya da üreme yeteneğini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HEMOFIL M'in araç ve makine kullanımı üzerinde etkilerini bildiren herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen 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).

İlgili aşırı duyarlılık reaksiyonları ile birlikte, fare, sığır ve/veya hamster proteinine karşı antikor gelişini çok nadiren gözlenmiştir.

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

Klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar:

Aşağıda sunulan advers etkiler daha önce diğer Faktör VIII konsantreleri ya da kan ürünleriyle tedavi görmüş 74 hastada ve daha önce tedavi görmemiş 50 hastada HEMOFIL M kullanımını sonrası görülen advers etkilerdir.

Bu yan etkilerin sıklığı aşağıdaki şekilde belirtilmiştir: 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).

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)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi / sersemlik hali, baş ağrısı, tat duyusunda bozulma.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: İnfüzyon yeri reaksiyonları.

Yaygın olmayan: Ateş.

HEMOFIL M daha önceden Antihemofilik Faktör (İnsan) ile tedavi görmemiş 11 hastaya uygulanmıştır. Üç aydan dokuz aya kadar süren izlem döneminde hepatit veya HIV enfeksiyonuna ilişkin herhangi bir belirti görülmemiştir.

HEMOFIL M ile tedavi edilerek üç aydan dokuz aya kadar izlenen 25 hastalık bir çalışmada, fare proteinine karşı antikor yanıtı gelişimini kanıtlayan bir bulguya rastlanmamıştır. Klinik çalışmalarda 1.000'den fazla HEMOFIL M infüzyonu gerçekleştirilmiştir. Bildirilen etkiler arasında tek bir uygulama döneminde görülen göğüste sıkışma hali, başta ağırlaşma ve baş

dönmesi / sersemlik hali ile bir hastanın bildirdiği her infüzyon sonrası alışılmadık bir tat duyumu bulunmaktadır.

Pazarlama sonrası bildirilen istenmeyen etkiler:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:* Anafilaksi, aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor:* Görme bozukluğu, oküler hiperemi.

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor:* Siyanoz, bradikardi, taşikardi.

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor:* Hipotansiyon, yüz ve boyunda kızarma.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor:* Bronkospazm, dispne, öksürük, hiperventilasyon.

Gastrointestinal hastalıkları

Bilinmiyor:* Diyare, kusma, mide bulantısı, karın ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor:* Ürtiker, döküntü, kaşıntı, aşırı terleme

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor:* Kas-iskelet ağrıları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor:* Yüzde ödem, ödem, titreme, yorgunluk, göğüs ağrısı, iritabilite.

* Bu yan etkilerin sıklığı eldeki verilerden hareketle tahmin edilemediğinden sıklıkları "bilinmiyor" olarak belirtilmiştir.

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

HEMOFIL M'in aşırı dozda kullanımıyla ilgili bildirilen bir aşırı doz semptomu bulunmamaktadır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Kan koagülasyon faktörleri

ATC kodu: B02BD02

Klinik farmakoloji:

Antihemofilik faktör (AHF), normal plazmada bulunan ve pıhtı oluşumu için gerekli bir proteindir.

HEMOFIL M Antihemofilik Faktör (İnsan) Metod M, Monoklonal Saflaştırılmış, spesifik etkinlikleri, içerdikleri toplam proteinlerin miligramı başına 2 ila 22 antihemofilik faktör (AHF) Uluslararası ünite (IU) olan, kurutulmuş antihemofilik faktörlerin (Faktör VIII, Faktör VIII:C, AHF) konsantre bir formda sunulduğu, steril ve apirojen bir preparattır. Ek olarak İnsan Albumini eklenmediği durumlarda spesifik aktivitesi her mg protein başına yaklaşık 2000 AHF Uluslararası Ünitesi'dir.

HEMOFIL M uygulanmasıyla plazma AHF düzeylerinde bir yükselme sağlanır ve bu şekilde hemofili-A (klasik hemofili) hastalarında görülen pıhtılaşma bozukluklarında geçici bir düzelme sağlanır.

Klinik Etkililik:

HEMOFIL M, insan plazması içeren bir plazma havuzundan Faktör VIII-C'ye karşı geliştirilmiş murine monoklonal antikolar aracılığıyla gerçekleştirilen immün-afinite kromatografisi sonrasında daha ileri saflaştırma için iyon değişim kromatografisi ile üretilmektedir (M-yöntemi). Kullanılan plazma, ABD lisanslı diğer üreticilerden de sağlanabilmektedir. HEMOFIL M'in üretim yönteminde, hepatit ve diğer viral hastalıkların bulaşma olasılığını azaltmak amacıyla virüsleri inaktive edebilmek için, organik bir çözücü (tri-n-butyl)fosfat ve deterjan etkili bir madde (oktoksinol 9) kullanılmaktadır. Son ürünün viral güvenilirliği arttırmak için üretim sürecindeki immün-afinite kromatografisi ile iyon değişim kromatografisi basamaklarının arasında bir nanofiltrasyon aşaması da eklenmiştir.

Antihemofilik Faktör (İnsan) üretiminde organik bir çözücünün (tri-n-butyl fosfat; TNBP) kullanılmasıyla, AHF aktivitesi üzerinde çok az ya da hiçbir etki oluşmazken, hepatit B ve insan immun yetmezlik virusu (HIV) gibi lipit zarflı virüsler inaktive olmaktadır. AHF-M'in üretimine eklenmiş nanofiltrasyon aşaması, beklenmedik virüslere karşı güvenilirlik marjını arttırmaktadır.

Her bir flakon HEMOFIL M'in AHF aktivitesi Uluslararası Ünite (IU) olarak şişesi üzerinde belirtilmiştir. Potens belirlenmesinde Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Standartı kullanılmıştır.

HEMOFIL M'in saflığının potensin tam olarak ölçümünü zorlaştırdığı düşünülmektedir. Deneyle, plastik test tüpleri ve pipetlerin kullanımı yanında normal düzeylerde von Willebrand faktörü kullanılarak yapılan ölçümlerin aktivitenin daha kesin olarak ölçümüne olanak sağladığını göstermektedir.

In vitro çalışmalarda, HEMOFIL M'in üretim sürecinde önemli ölçüde viral azaltma sağlandığı gösterilmiştir. Bu viral azaltma, kimyasal işlemlerin, çözücü/deterjan uygulaması sırasında ayırıştırma ve/veya inaktivasyonun ve immün-afinite kromatografisinin bir kombinasyonu sonucu elde edilmektedir.

0,1µm'luk ön-filtreleme ile ASAHI Planova 20N nanofiltrenin kullanıldığı nanofiltrasyon aşamasının eklenmesiyle, tip-1 insan immün yetmezlik virüsü (HIV-1), hepatit A virüsü (HAV), bovine viral diyare virüsü (BVDV), pseudorabies virüsü (PRV), mice minute virüsü (MMV) ve insan parvovirus B19 (B19V) için virüs temizleme kapasitesi logaritmik olarak dört (4) kat artırılmıştır. B19V için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ölçümüyle elde edilen virüs temizleme verileri, bir enfektivite ölçümüyle elde edilen verilerle korelasyon göstermez.

Tablo 1'de özetlenen nanofiltrasyon ve diğer üretim aşamalarındaki çalışmalarla, HIV-1; hepatit C virüsü (HCV) gibi lipid kılıflı RNA virüsleri için bir model virüs olan BVDV; hepatit B virüsü (HBV) gibi lipid kılıflı DNA virüsleri için bir model virüs olan PRV ile B19V, HAV ve MMV gibi lipid kılıflı olmayan DNA virüsleri için bir model virüs olan canine parvovirus (CPV) kullanılarak HEMOFIL M'in üretim sürecinde gerçekleşen virüs temizlenmesini gösterilmiştir.

Tablo 1
HEMOFIL M'in üretim sürecinde gerçekleşen *in vitro* virüs temizlenmesi

| Değerlendirilen Üretim Aşaması | Virüs Temizlenmesi, log ₁₀ | | | | | |
|---|---------------------------------------|--------|--------|--------------------------------|------|------|
| | Lipid kılıflı virüsler | | | Lipid kılıflı olmayan virüsler | | |
| | HIV-1 | BVDV | PRV | HAV | CPV | MMV |
| Çözücü/Deterjan Uygulaması | >4,8 | >6,8 | >6,9 | NT* | NT* | NT* |
| İmmün-afinite kromatografisi | N.A.** | N.A.** | N.A.** | ≥4,5 | ≥3,9 | NT |
| Nanofiltrasyon | >5,5 | >4,6 | >4,4 | >5,4 | NT | >5,0 |
| Kümülatif Toplam, log₁₀ | >10,3 | >11,4 | >11,3 | >9,9 | ≥3,9 | >5,0 |

NT: Test edilmemiştir.

* Çözücü/deterjan uygulaması, lipid kılıflı olmayan virüsleri inaktive etmediğinden test edilmemiştir.

** Başlangıç materyalinde (virüsidal) çözücü/deterjan reajanlar mevcut olduğu için, lipid kılıflı virüsler açısından uygulanabilir değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Preparat intravenöz yoldan uygulandığından bu bölüm uygulanabilir değildir.

Dağılım:

Uygulanan faktör VIII, normal faktör VIII'le aynı şekilde dağılıma uğrar. HEMOFIL M'in Faktör VIII eksikliği olan hastalara uygulandığında yarılanma süresi $14,8 \pm 3,0$ saattir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Faktör VIII normal yollardan tüketilir ve elimine edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, akut toksikoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, lokal toksisite ve genotoksisite konusunda yapılan çalışmalara dayanarak, klinik dışı veriler insana yönelik özel bir risk olmadığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Albumin (insan)
- Polietilen glikol (3350)
- Histidin
- Fare proteini $\leq 0,1$ ng /AHF IU
- Sodyum klorür
- Kalsiyum klorür
- Steril Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

HEMOFIL M, uygulama sırasında başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Üretim tarihinden itibaren 30 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

HEMOFIL M, ambalajında yazan son kullanma tarihine kadar 30°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında saklanabilir.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği

HEMOFIL M, tek kullanımlık flakonlar şeklinde hazırlanmıştır. Her bir flakonun AHF aktivitesi Uluslararası Ünite olarak şişesi üzerinde belirtilmiştir

Her ambalaj içeriđinde, 10 mL Steril Enjeksiyonluk Su, bir adet çift uçlu iğne ve bir adet filtreli iğne içerir.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sadece tek bir kullanım içindir. Çözeltinin kullanılmamış bölümü atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited şirketi

Levent-řiřli/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2016/124

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.02.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ