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
Faktör VIII 8Y® 500 IU IV Enjeksiyonluk Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin Madde: İnsan koagülasyon faktörü VIII ve von Willebrand faktörü

FAKTÖR VIII 8Y®**,** kuru toz şeklinde 500 IU insan koagülasyon faktörü VIII içerir.

Kurutulmuş Faktör VIII Fraksiyonu, Tip 8Y, her mL'de yaklaşık 25 IU/ mL insan koagülasyon faktörü VIII (aktivite tayini ile ölçülmüş) ve yaklaşık 50 IU/ mL potenste insan von Willebrand Faktörü (VWF:RCo ile ölçülmüş) içerir.

FAKTÖR VIII 8Y®'nin vWF potensi (IU) Ristosetin Kofaktör testine göre (vWF:RCo) ve dünya sağlık örgütünün uluslararası von Willebrand faktör konsantresi standartlarına göre karşılaştırmalı olarak ELİZA antijen metoduna göre belirlenmiştir.

FAKTÖR VIII 8Y®'de bulunan Faktör VIII'in vWF antijenine oranı 1:3. vWF:RCo spesifik aktivite oranı protein başına en az 2 IU/mg faktör VIII'dir.

Yardımcı madde(ler):
Bir flakon yaklaşık 1.1 g sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 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 ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
- Konjenital (hemofili A) ya da edinilmiş faktör VIII eksikliğinin yol açtığı kanamanın önlenmesi ve kontrolü.
- Desmopressin tedavisinin (DDAVP) tek başına yetersiz ya da kontrendike olduğu hemoraji ya da ameliyat sırasındaki von Willebrand hastalığına bağlı kanamaların tedavisi ve önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Tedavi, hemofili ve diğer kanamalı hastalıkların tedavisinde uzman bir hekim gözetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Hemofili A Hastalarında Doz
Doz ve uygulama süresi faktör VIII eksikliğinin ciddiyetine, kanamanın yerine ve yayılımına, hastanın klinik durumuna dayanır.
Uygulanan faktör VIII'in ünite sayısı, faktör VIII ürünleriyle İlgili 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 uluslararası ünite olarak (Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş faktör VIII uluslararası standartlarına göre) ifade edilir.
1 Uluslararası Ünite (IU) faktör VIII aktivitesi, 1 mL normal insan plazmasındaki faktör VIII aktivitesine eşittir. Gereken faktör VIII dozu hesaplaması, vücut ağırlığının her 1 kg'ı için 1 IU faktör VIII uygulandığında, plazma faktör VIII aktivitesinin, normal aktivitenin (2.5 IU/dL) %2.5'u kadar arttığının, ampirik olarak gözlenmesine dayanır.

Gereken doz aşağıdaki formülle hesaplanır:

Gerekli ünite = vücut ağırlığı (kg) x istenen Faktör VIII artışı (%) (IU/dL) x 0.5

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

Kanamalar ve Cerrahi Girişimlerde Doz
Aşağıda yer alan hemorajik olaylarda, faktör VIII plazma düzeyleri, tabloda belirtilen plazma etkinlik düzeylerinin (normale göre % olarak veya IU/dl olarak) altına düşmemelidir.
Aşağıdaki tablo, kanama ataklarında ve cerrahi girişimlerde dozajın belirlenebilmesi için kılavuz olarak kullanılabilir:

Kanama derecesi / Cerrahi işlem türü	Gerekli FVIII seviyesi (%) (IU/dL)	Doz sıklığı (saat) / Tedavi süresi (gün)
Kanama:		
Erken hemartroz, kas kanaması veya oral kanama	20–40	Her 12–24 saatte bir tekrarlanır. En az 1 gün olmak üzere, ağrı ile kendini belli eden kanama durana veya iyileşme elde edilene kadar
Daha yoğun hemartroz, kas kanaması veya hematom	30–60	İnfüzyon, 3-4 gün veya daha uzun süreyle ağrı veya bozukluk geçinceye kadar her 12-24 saatte bir tekrarlanır.
Hayati tehlike taşıyan kanamalar	60–100	Tehlike ortadan kalkıncaya kadar her 8–24 saatte bir infüzyon tekrarlanır.
Cerrahi:		
Minör Diş çekimi dahil	30–60	Her 24 saatte bir, en az 1 gün olmak üzere, iyileşme elde edilene kadar.
Majör	80–100 (operasyon öncesi ve sonrası)	Her 8–24 saatte bir yara tam iyileşene kadar infüzyon tekrarlanır. Daha sonra en az 7 gün daha FVIII aktivitesini %30-%60'ta tutmak için tedavi uygulanır.

Tedavi süresince, uygulanacak dozun miktarı ve uygulama sıklığına rehber olması için faktör VIII düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Özellikle majör cerrahi girişimlerde, koagülasyon analizleriyle (plazma faktör VIII aktivitesi) yerine koyma tedavisinin sıkı takibi gereklidir.

Farklı yarılanma zamanı ve *in vivo* yanıt nedeniyle, faktör VIII'e cevap kişiden kişiye değişebilir.

Uzun Süreli Profilakside Doz
Ağır hemofili A hastalarının profilaktik tedavisinde, genelde 2-3 günde bir vücut ağırlığının her kilogramı için 20-40 IU faktör VIII verilir. Bazı vakalarda, özellikle küçük yaştaki hastalarda kanamayı önlemek için daha sık doz aralıkları ya da daha yüksek dozlar gerekli olabilir.

Hastalar Faktör VIII inhibitörleri gelişimi açısından takip edilmelidir. Beklenen faktör VIII aktivitesi plazma düzeylerine ulaşılmazsa veya uygun bir doz ile kanama kontrol edilmezse, faktör VIII inhibitörü varlığını saptamak için tahlil yapılmalıdır. Yüksek seviyelerde inhibitör görülen hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri göz önüne alınabilir. Bu hastaların tedavisi, hemofilili hastaların tedavisi konusunda deneyimli hekimlerce yürütülmelidir.

von Willebrand Hastalığında Doz

Genellikle 1 IU/ kg vWF:RCo, vWF:RCo sirkülasyon seviyesini 0.02 IU/mL (%2) arttırır. vWF:RCo seviyesi 0.6 IU/mL'dan (%60) ve FVIII:C seviyesi 0.4 IU/mL'dan (%40) az olmamalıdır. Genellikle hemostazı sağlamak için 40-80 IU/kg von Willebrand faktör (vWF:RCo) ve 20-40 IU/kg of FVIII:C tavsiye edilir.
Özellikle tip 3 vWF hastalarında 80 IU/kg başlangıç dozu gerekebilir.
Her 12-24 saatte bir uygun doz tekrar uygulanabilir. Doz ve tedavi süresi hastanın klinik durumuna, kanamanın tipine, ciddiyetine ve vWF:RCo ile FVIII:C seviyelerinin her ikisine bağlıdır.
von Willebrand faktörü içeren bir FVIII ürünü kullanıldığında, uygulayan uzman tekrarlanan kullanımlarında FVIII:C'nin aşırı yükselmesine karşı dikkatli olmalıdır. 24-48 saatlik tedaviden sonra FVIII:C'nin aşırı yükselmesinden kaçınmak için doz azaltılabilir ve/veya doz aralığının uzatılabilir veya daha düşük seviyede FVIII içeren vWF ürünü düşünülebilir.

Uygulama şekli:
İntravenöz infüzyonla uygulanır.

FAKTÖR VIII 8Y® intravenöz yoldan yavaş bir şekilde uygulanmalıdır. Maksimum infüzyon hızı 3 mL/dk'yı geçmemelidir.

Tıbbi ürünün uygulamadan önce sulandırılması için lütfen bolüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Bu hastalarda kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Bu hastalarda kullanılırken tedbirli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Hemofilili çocuk hastalarda doz, yukardaki tabloda arzu edilen seviyelere ulaşmak için 1.5 IU/dL/IU/kg gerikazanım üzerinden hesaplanmalıdır. Aşağıdaki formülle hesaplanır:

Gerekli ünite = vücut ağırlığı (kg) x istenen Faktör VIII artışı (%) (IU/dL) x 0.7

(Bkz. Bölüm 4.4)

6 yaşından küçük von Willebrand hastası çocuklarda, Faktör VIII 8Y® kullanımına verilen cevabı karakterize etmek için yapılan bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlılarda kullanım gerekirse, doz bireysel olarak belirlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif maddeye veya içeriğindeki bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs Güvenliği :

Faktör VIII 8Y®, insan plazmasından üretilmiştir. İnsan plazmasından üretilen preparatlar, örneğin virüsler ve teorik olarak Creutzfeldt-Jakop (CJD) etkeni gibi hastalıklara yol açabilecek enfeksiyon etkenleri içerebilir. Bu durum bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüslerle diğer patojenler için de geçerlidir. Ancak enfeksiyon etkenlerinin bulaş riski şu yollarla azaltılır:

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 kan 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. Parvovirüs B19 virüsü en ciddi olarak gebe kadınları (fetusta 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 FAKTÖR VIII 8Y®'nin her kullanımından sonra ürünün adı ve parti numarasının kaydedilmesi önemle önerilmektedir.

Aşırı duyarlılık:
Herhangi bir intravenöz protein ürününde olduğu gibi, alerjik tipte hipersensitivite reaksiyonları oluşabilir. Ürün, faktör VIII ve vWF'den farklı olarak diğer insan proteinlerinden de eser miktarda içermektedir. Hastalar herhangi bir semptom gelişmesine karşın infüzyon periyodu süresince, dikkatle gözlemlenmeli ve monitorize edilmelidir. Hastalar kurdeşen, genel ürtiker, göğüs darlığı, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anaflaksiyi de içeren hipersensitivite reaksiyonlarının erken belirtilerine karşı uyarılmalıdırlar. Bu semptomlar oluşursa, ürün

kullanımını hemen durdurmaları ve ilgili hekimle iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir. Şok durumunda, güncel şok tedavisi ilkelerine uyulmalıdır.

Kan grubu A, B, AB kan grubu olan hastalar yüksek doz aldığında kırmızı kan hücresi bozunması olup olmadığının belirtileri açısından test edilmelidir. von Willebrand hastalığı olan kişilerde morarma olursa enjeksiyon derhal durdurulmalı ve doktor ile temasa geçmelidir.

von Willebrand hastalığı olan hastalar:

Trombotik olaylar:
Özellikle klinik ya da laboratuvar risk faktörleri olduğu bilinen hastalarda trombotik olayların gelişmesi riski bulunmaktadır. Bu nedenle hastalar trombozun erken işaretleri açısından izlenmelidir. Venöz tromboemboliye karşı mevcut öneriler doğrultusunda profilaksi başlatılmalıdır. Faktör VIII içeren von Willebrand faktörü ürünü kullanıldığında, tedaviyi yürüten hekim, devam tedavisinin faktör VIII:C düzeylerinin aşırı yükselmesine neden olmasına karşı dikkatli olmalıdır. FAKTÖR VIII 8Y® alan hastaların, tedavi sırasında plazma faktör VIII:C düzeylerinin tromboz riskinde bir artışa neden olabilecek şekilde aşırı yüksek kalması riskine karşı plazma faktör VIII:C düzeyleri izlenmelidir.

Altı yaş altı çocuklarda yeterli veri bulunmadığından, faktör VIII'le fazla karşılaşmamış bu hasta grubunda dikkatle kullanılmalıdırlar.

İnhibitörler:
Özellikle tip 3 olmak üzere von Willebrand hastalığı olanlarda, von Willebrand faktörüne karşı nötralizan antikorlar (inhibitörler) gelişebilmektedir. İstenen plazma vWf:RCo aktivitesine erişilmezse ya da yeterli doza rağmen kanama kontrol altına alınamamışsa, olası bir von Willebrand faktör inhibitörü varlığını araştırmak için uygun testler yapılmalıdır. İnhibitör titresi yüksek olan hastalarda, von Willebrand faktörü uygulaması etkili olmayabilir ve diğer terapötik yaklaşımlar dikkate alınmalıdır.

Hemofili A hastaları:

İnhibitörler:
Hemofili A tedavisinde, faktör VIII antikorların (inhibitörlerin) oluşması bilinen bir komplikasyondur. Bu antikorlar genellikle faktör VIII prokoagülan aktivitesine karşı oluşmuş IgG tipi antikorlardır ve plazmadaki miktarları modifiye edilmiş bir ölçüm yöntemiyle Bethesda Ünitesi (BU) cinsinden hesaplanır. Antikor oluşma riski faktör VIII'e maruz kalma ile orantılıdır ve tedavinin ilk 20 gününde risk en yüksektir. Seyrek olarak ilk 100 günden sonra da inhibitör gelişebilir. İnsan koagülasyon faktörü VIII ile tedavi edilen hastalar, uygun laboratuvar testleri ve klinik gözlemlerle inhibitör oluşumu açısından dikkatle izlenmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda yaklaşık 1.1 g sodyum ihtiva eder. Bu durum düşük sodyum diyeti alan hastalarda dikkate alınmalıdır (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
İnsan koagülasyon faktörü VIII veya vWF ürünleri ile diğer tıbbi ürünler arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyonda bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyonda kullanım
Genel Tavsiye:
Gebelik Kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
FAKTÖR VIII 8Y®'nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığında doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi:
Gebelik döneminde FAKTÖR VIII 8Y®'nin kullanımının güvenliği ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Kesin olarak gerekmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Parvovirus B19 için Bölüm 4.4'e bakınız.

Laktasyon dönemi:
Kesin olarak gerekmedikçe laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme Yeteneği/ Fertilite:
FAKTÖR VIII 8Y® ile hayvanlarda üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerine etkileri bildirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profili özeti:
Çok seyrek olarak aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar (aralarında anjiyoödem, infüzyon bölgesinde yanma ve batma, yüz ve boyun bölgesinde ani sıcaklık hissi, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, kan basıncında düşme, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma, karıncalanma, kusma, hırıltılı soluma) gözlenmiştir. Bazı vakalarda bu tür reaksiyonlar şiddetli anaflaksiye kadar ilerleyebilir. Sırt ağrısı ve diğer ağrılar, baş dönmesi, bradikardi (kalp atım hızının normalin altında olması), çarpıntı, öksürük, disgüzi (tat alamama), uyuşukluk ve bulanık görme diğer yan etkileridir.

Seyrek durumlarda ateş görülebilir.

Hastalara bu tür reaksiyonlar gördüklerinde hekimlere başvurmaları önerilmelidir.

Hemofili A hastalarında FVIII'e karşı nötralizan antikor (inhibitör) gelişebilir. Bu tür inhibitörler oluşmuşsa, durum kendini tedaviye yetersiz klinik yanıt vererek ortaya çıkaracaktır. Bu gibi durumlarda özel hemofili merkezleriyle bağlantı kurulmalıdır. (Bu durumun FAKTÖR VIII 8Y® ile tedavi gören hemofili A hastalarında seyrek görüldüğü gözlenmiştir.)
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 olarak 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. (von Willebrand hastalığı için FAKTÖR VIII 8Y® ile tedavi olan hastalarda böyle bir durum rapor edilmemiştir.)

Özellikle bilinen klinik veya laboratuvar risk faktörleri taşıyan hastalarda trombotik olayların ortaya çıkma riski vardır.

von Willebrand faktörü içeren faktör VIII ürünleri ile tedavi olan hastalarda FVIII:C aşırı yükselmesi, trombotik olayların görülme riskini arttırabilir.

20 yılı aşkın süredir kullanılan FAKTÖR VIII 8Y®'nin pazarlama sonrası deneyimlerine göre inhibitör oluştuğu raporlanan hasta sayısı 17'dir.

Viral güvenlik hakkında detaylı bilgi için bölüm 4.4'e bakınız.

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

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), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

- Anjiyoödemin de dahil olduğu alerjik reaksiyon
- Anaflaktik reaksiyon
- Anaflaktik şok
- VWF ve FVIII'e karşı inhibitör gelişimi ve sonucunda yetersiz klinik cevap

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

- Baş ağrısı
- Husursuzluk
- Halsizlik

Bilinmiyor :

- Uyuma isteği

Kardiyak hastalıkları

Çok seyrek:

- Hipotansiyon
- Taşikardi
- Göğüste sıkışma
- Karıncalanma hissi

Bilinmiyor:
- Bradikardi
- Çarpıntı

Vasküler hastalıkları

Çok seyrek:

- Trombozis
- Özellikle Von Willebrand hastalarında pulmoner embolizmi içeren tromboembolik olaylar

Göğüs ve solunum yolu hastalıkları

Çok seyrek:

- Hırıltılı solunum

Bilinmiyor:
- Öksürük

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek:

- Mide bulantısı
- Kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek:

- Yaygın ürtiker
- Kaşıntı
- Kurdeşen
- Uygulama bölgesinde yanma ve sızlama

Genel bozukluklar

Çok seyrek:

- Titreme
- Ani sıcaklık hissi

Seyrek:

- Ateş

Bilinmiyor:
- Bulanık görme
- Tat alamama
- Sırt ağrısı

Von Willebrand Hastalığı:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

- Özellikle Tip 3 grubunda bulunanlar olmak üzere VWS hastaları, çok nadiren VWF'ye karşı nötrleştirici antikorlar (inhibitör) geliştirebilir (bakınız: Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek:

- Trombotik olaylar (bakınız: Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hemofili A:

Kan ve Lenf sistemi hastalıkları

Çok Seyrek:

- Faktör VIII'e karşı nötrleştirici antikorlar (inhibitör) gelişebilir (bakınız: Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

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
İnsan koagülasyon faktörü VIII veya von Willebrand faktörü ile ilişkili doz aşımı vakası rapor edilmemiştir. von Willebrand hastalığı olanlarda, majör doz aşımı durumunda tromboembolik olaylar oluşabilir. Bkz. Bölüm 4.4.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik Grup: Antihemorajikler, Kan Koagülasyon Faktörleri, Von Willebrand Faktör ve Koagülasyon Faktör VIII Kombinasyonu
ATC Kodu: B02BD06

Faktör VIII/von Willebrand faktör kompleksi, farklı fizyolojik fonksiyonları olan iki molekülden oluşur (Faktör VIII ve vWF).
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 IX 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 travma sonrası eklemlere, kaslara ve iç organlara olan bol miktarda kanama ile seyreder. Yerine koyma tedavisiyle faktör VIII plazma düzeyleri yükseltilerek, faktör eksikliğinde ve kanama eğiliminde geçici bir düzelme sağlanabilir.

vWF uygulanması, vWF eksikliği olan hastalarda hemostatik anormalliklerin düzeltilmesini iki yolla sağlar:

- vWF, vasküler hasarın olduğu vasküler subendotelyumda platelet adezyonunu sağlar (hem vasküler subendotelyuma bağlanarak hem de platelet yüzeyine bağlanarak), primer hemostaz sağlayarak kanama zamanını kısaltır. Yüksek miktarda protein polimerizasyona bağlı olarak, bu etki çabuk oluşur.
- vWF, faktör VIII eksikliğinin düzeltilmesinde daha geç etki gösterir. İntravenöz uygulamada vWF, endojen faktör VIII'e (hasta tarafından normal olarak üretilen) bağlanır ve böylece bu faktörün stabilizasyonunu sağlayarak hızlı bir şekilde indirgenmesini engeller. Bundan dolayı, saf vWF (çok düşük seviyede faktör VIII içeren vWF ürünü) uygulanması ile, ilk infüzyondan sonra ikincil etki olarak, faktör VIII:C seviyesi normale getirilir. vWF içeren faktör VIII:C uygulaması ise, ilk infüzyondan hemen sonra faktör VIII:C seviyesini çabuk bir şekilde normale getirir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
von Willebrand hastalığı olan bir hastaya enjekte edildiği zaman, antijen ve RCo dolaşımda yüksek etkinlik ile elde edilmektedir ve yaklaşık 12-24 saatlik yarı ömür ile kaybolmaktadır.
Enjekte edilen vWF, von Willebrand hastalığında normal olarak sentezlenen Faktör VIII serbestleşmesini stimüle ettiği için, plazma Faktör VIII seviyeleri konsantre içerisindeki Faktör VIII'e yorumlanabilen artıştan sonra saatler boyunca yükselmeye devam edebilir.

Dağılım:
Faktör VIII'in intravenöz uygulanması sonrası 10 dakika içinde plazma içine dağılır. % 95 yada daha fazlası plazmadaki von Willebrand faktör'e bağlanır. Kilogram başına 0.04-0.10 litre olan dağılma hacmi plazma hacmine benzerdir.
Büyüklüğüne karşın Faktör VIII özellikle kadınlarda sekse bağlı koşullarda plasentayı geçer. Anne sütüne atılım ihmal edilebilir ve ilaveten bileşik oral sindirimi takiben absorblanmaz. Faktör VIII kan-beyin bariyerini geçmez.

Biyotransformasyon:
Faktör VIII dolaşımda inaktif ko-faktör olarak dolaşır, von Willebrand faktör'ün N-terminal bölgesine yaygın olarak bağlanır. Konvansiyonel metabolizmaya uğramaz ama koagülasyon yolağına katılım sonrası ve inaktivasyon sonrası Faktör VIII fragmanları amino asitlere kadar proteolize uğrayan hepatik retiküloendoteliyal sistemle uzaklaştırılır.

Eliminasyon:
Faktör VIII eliminasyonu, karaciğerde retiküloendoteliyal hücrelerle geri emilim ve intraselüler proteolitik degredasyonla dalaktadır. Değişmemiş olarak atılmaz. Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 12 saattir, yani plazmadaki zirve aktivitede %50 azalma için geçen zamandır. Faktör VIII ortalama total vücut klirensi litrede kilogram başına dakika olarak 3.5-4.0 mililitredir. Kinetiği tekrarlanan uygulama ile değişmez ama birkaç gün boyunca uzatılmış infüzyon sonrası % 50'ye kadar azalır. Rekombinant ile plazma türevi bileşenler arası ve değişik arıtılmış Faktör VIII preperatlarının eliminasyonunda minör farklılıklar vardır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar ve özel hasta gruplarında, renal ve karaciğer yetmezliği olanlarda anlamlı olarak farklı kinetiğe sahip olması beklenmez. Retiküloendoteliyal fonksiyonda görülen sadece belirgin azalma bileşiğin eliminasyonunu azaltır. Cerrahi uygulamayı takiben Faktör VIII eliminasyonunun hemofili A hastalarının % 50'sinde arttığı (20/10), yarılanma ömrünün cerrahi sonrası hemen 17.8 saatten 9.6 saate azaldığı bildirilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

FAKTÖR VIII 8Y® bir insan plazma proteinidir; bu yüzden hayvanlarda emniyet testi yapılması, insanlarda kullanımın emniyeti ile için özellikle ilgili değildir.

Bununla birlikte, sıçan ve faredeki akut toksisite çalışmaları, ürünün tek bir intravenöz enjeksiyonunun sıçan ve farede 1020 IU/kg maksimum non-letal doz meydana getirdiğini göstermiştir. Bu yaklaşık olarak insandaki maksimal dozun 20 katına eşittir.

Hayvanlarda tekrarlanan doz toksisite testi, heterolog proteine karşı antikorların gelişmesi ile etkileşime bağlı olarak, uygulanamamaktadır.

Klinik deneyim insan plazma koagülasyon faktörü VIII'in tümörojen ve mutajen etkileri konusunda hiçbir kanıt sağlamadığı için, özellikle heterolog türlerde deneysel çalışmalar zorunlu görülmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Protein
Sukroz
Sodyum
Klorür
Sitrat
Tris
Glisin
Heparin

6.2. Geçimsizlikler

İnsan plazma koagülasyon Faktör VIII konsantresi, ürün üzerine etkileri bilinmediği için diğer ilaç ürünleri ile karıştırılmamalıdır.

Yalnızca yetkili otorite tarafından onaylı enjeksiyon/infüzyon setleri kullanılmalıdır, çünkü bazı infüzyon ekipmanlarının iç yüzeyine insan plazma koagülasyon faktörü VIII adsorbsiyonu sonucunda tedavi başarısızlığı meydana gelebilir.

6.3. Raf ömrü

+2°C - +8°C'de (karanlıkta)	36 ay
25°C'de (karanlıkta)	2-3 ay
25°C'de çözündürüldükten sonra	1 saat

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

FAKTÖR VIII 8Y®, 2°C ile 8°C arasındaki sıcaklıklarda saklanmalıdır. Ancak kısa süreliğine (2-3 aya kadar) oda sıcaklığında (25°C) saklanabilir.
FAKTÖR VIII 8Y® evde kullanım için alındığı zaman, bir ev tipi buzdolabında saklama için uygundur. DONDURMAYINIZ.

Orijinal ambalajında saklanmalıdır. Ambalajı, ışıktan korumak için kartonunda muhafaza ediniz.
Son kullanma tarihi etiketin üzerinde yer almaktadır.
Enjeksiyonluk su, 2°C ile 25°C arasındaki sıcaklıklarda saklanmalıdır ve kutu üzerinde gösterilen son kullanma tarihinden sonra veya herhangi bir partikül maddesi (küçük tanecikler) görülmesi durumunda kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
FAKTÖR VIII 8Y®, 20 ml çözme (hazırlamak) için enjeksiyonluk sterilize su (Avrupa Farmakopesi) ile birlikte, 500 IU içeren tek dozluk flakonlarda sunulmaktadır. Flakonlar halobütil kauçuk dondurularak kurutulmuş tıpa ile, tip 1, Avrupa Farmakopesi camdan yapılmış olan dondurularak kurutulan flakonlardır. Ürün vakum altında kapatılmaktadır. Flakon tıpasının üzeri tırnaklı polipropilen kapak ve lake yapılmış kaplama ile yalıtılmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Hazırlama (Rekonstütüsyon):
FAKTÖR VIII 8Y®, yalnızca ürün ile sağlanan enjeksiyonluk steril su (Avr. Farm.) ile hazırlanmalıdır.

"Tırnaklı" kapağın çıkarılmasından önce, FAKTÖR VIII 8Y® konsantresinin ve enjeksiyonluk steril su (Avr. Farm.) flakonu 20°C ile 30°C arasına getirilmelidir. Konsantre ve enjeksiyonluk steril su (Avr. Farm.)'dan kapakları çıkartınız ve tıpayı alkollü bir pamuk ile temizleyiniz. Daha sonra aşağıdaki hazırlama yöntemlerinden herhangi birisi kullanınız.

a) Steril tek kullanımlık bir iğne ve şırınga kullanarak, enjeksiyonluk steril sudan (Avr. Farm.) gerekli hacmi çekiniz ve Faktör VIII konsantresi içeren flakona aktarınız. FAKTÖR VIII 8Y® flakon tıpasını deldiğinizde, su vakum altındaki flakon içerisine çekilecektir.
NOT: ENJEKSİYONLUK SUYUN ÇEKİLMESİ İÇİN, SAĞLANAN FİLTRE İĞNESİ KULLANILMAMALIDIR.

veya

b) Çift uçlu transfer iğnesinin bir uçundan koruyucu kapağı çıkarınız ve tıpa üzerinden enjeksiyonluk sterilize su (Avr. Farm.) flakonun içerisine yerleştirin. İğne koruyucunun diğer ucunu çıkartınız, su flakonunu ürün flakonu üzerine ters çeviriniz ve iğnenin serbest ucunu tıpa üzerinden FAKTÖR VIII 8Y® flakonu içerisine yerleştiriniz FAKTÖR VIII 8Y® flakon tıpasını delince, su vakum altındaki flakon içerisine çekilecektir. Su flakonu içerisinde az miktarda su kalacaktır.

Eğer hazırlamada kullanılacak su FAKTÖR VIII 8Y® içeren flakon içerisine çekilmezse, bu vakumun kaçtığını gösterir. Eğer flakon vakum içermiyorsa veya hazırlanmış üründe bir jel veya pıhtı oluştururs a, flakon kullanılmamalıdır.

Ürünü ıslatmak için kap çalkalanmalı ve daha sonra vakum aşağıdaki yöntemlerden birisi ile boşaltılmalıdır:

a) İğneyi ürün flakonundan çıkarmadan önce şırıngayı iğneden çıkararak,

veya

b) önce transfer iğnesini su flakonundan çıkararak ve ardından transfer iğnesini ürün flakonundan çıkararak iki flakonu ayırma yoluyla.

Çözünme tamamlanıncaya kadar nazikçe çalkalamaya devam ediniz. 15 dakika içerisinde berrak veya hafif renk veren çözelti elde edilmelidir. Eğer jel veya pıhtı oluşursa flakonu kullanmayınız.

Kullanılmayan enjeksiyonluk steril su (Avr. Farm.) yeniden kullanılmamalıdır.

Steril çözeltilerin infüzyonu için standart önlemler göz önünde bulundurulmalıdır. Kullanılmayan herhangi bir malzemeyi veya kullanılan malzemeleri, normal emniyet tedbirlerini alarak imha ediniz.

Çözünmüş çözelti hazırlandıktan sonra bir saat içerisinde uygulanmalıdır. Alkollü pamuk ile tıpayı temizledikten sonra çözelti, flakondan partikül maddelerini ayırabilen steril filtre iğnesi ile tek kullanımlık plastik bir şırınga içerisine çekilmelidir. İntravenöz enjeksiyon için uygun bir iğneyi veya "kelebeği" şırıngaya takınız ve ürünü dakikada 3 ml'yi geçmeyen bir hızda enjekte ediniz (artan uygulama hızı yan etkilere neden olabilir).

Bir flakon içeriğinden daha fazlasına ihtiyacı alacak olan hastalar, uygun büyüklükteki bir şırıngaya ayrı ayrı steril filtre iğneler ile her bir flakon içeriği çekilerek, toplanır.

Steril filtre iğneleri, FAKTÖR VIII 8Y® şişesinin içindekileri filtre etmek içindir.

Kullanılmamış olan ürünler ve atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliklerine" uygun olarak imha edilmelidir.

6. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis Sağlık Ürünleri Danışmanlık ve Tic. A.Ş.
Birlik Mahallesi 448.Cad. No:89/A 06610
Çankaya/Ankara
Tel: 0312 496 60 96
Faks: 0312 496 60 97
e-posta: info@vitalis.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ