

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMOCLOT 1000 IU/10 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Dondurularak kurutulmuş insan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII.

Her flakon nominal olarak 1000 IU insan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII taşır. EMOCLOT, rekonstitüe edildikten (sulandırıldıktan) sonra yaklaşık 1000 IU/10 ml insan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII taşır.

EMOCLOT 1000 IU'nun spesifik aktivitesi yaklaşık 80 IU/mg proteindir.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

Üretim sürecinde domuz bağırsak mukozasından elde edilen heparin sodyum kullanılmıştır.

Bu müstahzar insan von Willebrand faktörü taşır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 66 mg

Tribazik sodyum sitrat 29,4mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Tıbbi ürün beyaz veya açık sarı, higroskopik toz veya ufalanabilen katı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hemofili A hastalarında (konjenital Faktör VIII yetmezliği) kanamanın profilaksi ve tedavisinde,
- Edinilmiş Faktör VIII yetmezliğinde,
- Faktör VIII yüksek titreli inhibitörü olan hemofili hastalarının immün tolerans tedavisinde (ITT) kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi hemofili tedavisinde deneyimli bir uzman denetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji

Yerine koyma tedavisinin dozu ve süresi; Faktör VIII eksikliğinin şiddetine, kanamanın yeri ve boyutu ile hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan Faktör VIII ünitesinin sayısı, Faktör VIII ürünleri için Güncel olan WHO standartlarına bağlı olarak Uluslararası Birimler’de belirtilmiştir. Plazmadaki Faktör VIII aktivitesi yüzde olarak (normal insan plazmasına göre) ya da Uluslararası Birimde (Plazmadaki Faktör VIII için Uluslararası Standart’a göre) belirtilmiştir.

Bir ünite (IU) Faktör VIII aktivitesi 1 mL normal insan plazmasında bulunan Faktör VIII miktarına eşdeğerdir.

İhtiyaç anında tedavi

Gerekli Faktör VIII dozu 1 IU/kg Faktör VIII’in plazma Faktör VIII düzeyini % 1.5-2 yükselttiği şeklindeki ampirik bilgi esas alınarak hesaplanır. Gerekli doz aşağıdaki formül kullanılarak tayin edilir:

$$\text{Gerekli Ünite} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} \times \text{istenen Faktör VIII artışı (\%)} (\text{IU/dL}) \times 0,5$$

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığı her vakada daima klinik etkinliğe göre izlenmelidir.

Aşağıdaki kanama şekillerinde Faktör VIII aktivitesi, ilgili dönem süresince belirtilen plazma aktivite seviyelerinin (normalin yüzdesi olarak) altına düşmemelidir. Aşağıdaki tablo episodlar ve ameliyat kanamalarında dozlama kılavuzu olarak kullanılabilir:

Kanama Derecesi/ Cerrahi prosedür tipi	Gerekli plazma Faktör VIII aktivitesi (%)(IU/dL)	Dozların sıklığı (saat) / Tedavinin süresi (gün)
<u>Kanama</u> Erken hemartrozis, Kas kanaması ya da oral kanama	20 – 40	Her 12-24 saatte tekrarlanır. En az 1 gün, ağrı ile oluşan kanama çözülünceye ya da iyileşme sağlanıncaya kadar
Daha büyük hemartrozis, Kas kanaması ya da hematoma	30 – 60	İnfüzyon 3-4 gün ya da daha fazla süreyle, ağrı ve akut yetersizlik çözülünceye kadar her 12-24 saatte bir tekrarlanmalı
Hayatı tehdit eden kanamalar	60-100	İnfüzyon her 8-24 saatte bir tehlike geçinceye kadar tekrarlanmalıdır.

<u>Ameliyat</u> Diş çekimi dahil minör ameliyat	30 – 60	24 saatte bir, iyileşme gerçekleşinceye kadar, en az 1 gün süresince
<u>Majör ameliyat</u>	80 – 100 (pre ve post operatif)	İnfüzyon, yeterli yara iyileşmesi oluncaya kadar her 8-24 saatte bir tekrarlanmalıdır, daha sonra faktör VIII aktivitesi %30 dan %60 (30 IU/dL – 60 IU/dL) değişinceye kadar en az 7 gün süresince tedaviye devam edilir.

Profilaksi

Ağır hemofili A hastalarında kanamaya karşı uzun vadeli profilaksi için vücut ağırlığı kilo başına 20-40 IU Faktör VIII doz, 2-3 gün arayla verilmelidir. Bazı vakalarda ve bilhassa genç hastalarda, araların daha kısa ya da dozların daha yüksek tutulması gerekebilir.

Tedavi süresince, uygulanacak dozun ve tekrarlayan infüzyonların sıklığının belirlenmesi için yeterli Faktör VIII seviyesinin belirlenmesi önerilir. Majör ameliyat durumunda, yerine koyma tedavisinin pıhtılaşma analizi (plazma Faktör VIII analizi) yoluyla tam olarak takibi şarttır. Her bir hastanın farklı geri alını (recovery) ve farklı yarı-ömürler gösterecek şekilde Faktör VIII'e cevabı farklı olabilir.

Uygulama şekli:

Ürün, intravenöz yoldan enjeksiyon veya yavaş infüzyon şeklinde uygulanır.

İntravenöz enjeksiyon yapılıyorsa, nabız hızlandığı takdirde enjeksiyonu yavaşlatmak ya da durdurmak suretiyle uygulamanın başında 3-5 dakika süre ile hastanın nabzının takip edilmesi önerilir.

Uygulamanın hızı her bir hasta için değerlendirilmelidir.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılması (rekonstitüe edilmesi) hakkındaki talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

EMOCLOT'ın 12 yaşından küçük çocuklarda güvenlilik ve etkililiği henüz net olarak ortaya konmamıştır. Adolesanlarda (12-18 yaş) her bir endikasyon için pozoloji vücut ağırlığına göre hesaplanır.

Geriatrik popülasyon:

Mevcut veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemler

Virüs güvenliği

EMOCLOT, 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. EMOCLOT’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 hâlihazırda 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 ve HCV gibi zarlı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirus B19 gibi zarflı olmayan 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.

İnsan plazma koagülasyon Faktör VIII tedavisi alan hastalarda uygun aşılama (Hepatit A, B) yapılmalıdır.

Hasta ve ürün serisi arasındaki linkin devam etmesi için hastaya uygulanan EMOCLOT 1000 IU’nun adı ve seri numarasının her zaman kaydedilmesi kesinlikle önerilir.

Hipersensitivite

EMOCLOT ile alerjik türde aşırı duyarlılık reaksiyonları mümkündür.

Ürün, Faktör VIII dışında eser miktarda insan proteinleri içerir. Eğer aşırı duyarlılık semptomları oluşursa, ürünün kullanımının derhal durdurulması ve hekime danışılması

önerilir. Hastalar; ürtiker, generalize ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Şok durumunda, şok için standart medikal tedavi uygulanmalıdır.

Inhibitörler

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 immünoglobülinleridir 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 titrelili 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 ulaşamazsa veya yeterli doz ile kanama kontrol altına alınamazsa faktör VIII inhibitörü varlığı açısından test yapılmalıdır. İnhibitör düzeyleri yüksek olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. Böyle hastaların tedavisi hemofili ve faktör VIII inhibitörleri tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yönlendirilmelidir.

Katetere bağlı komplikasyonlar

Eğer merkezi venöz giriş gerekliyse, lokal enfeksiyonlar, bakteri kaynaklı enfeksiyonlar ve kateter yeri trombozu dahil aparata bağlı komplikasyon riski dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün her bir dozunda 1.8 mmol (41 mg) 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

İnsan plazma kaynaklı Faktör VIII ürünlerinin diğer ilaçlarla etkileşimleri bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Çalışma yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Çalışma yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

EMOCLOT'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya, embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/, doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim ve etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. EMOCLOT gerekli olmadıkça (sadece açıkça gereksinim duyulan durumlarda, yarar/risk oranı dikkate alınmak suretiyle) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

EMOCLOT'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İnsan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da EMOCLOT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve EMOCLOT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği / fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EMOCLOT'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler**Güvenlilik profilinin 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.

Emoclot da 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.

Advers reaksiyonların tablolastırılmış listesi

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

Görülme sıklıkları şu yaklaşıma göre değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

MedDRA Standart Sistem	Advers reaksiyonlar	Sıklık
Organ Sınıfı		{<Çok yaygın, yaygın, yaygın olmayan, seyrek, çok seyrek.>}
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Faktör VIII inhibisyonu	Yaygın olmayan (TGH'ler)* Çok yaygın (HTGH'ler)*
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	Bilinmiyor
	Alerjik reaksiyon (Hipersensitivite)*	Bilinmiyor
	Anafilaktik reaksiyon	Bilinmiyor
	Anafilaktik şok	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Huzursuzluk	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Bilinmiyor
	Letarji	Bilinmiyor
	Parestezi	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Yüz kızarması	Bilinmiyor
	Hipotansiyon	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Hırıltılı solunum	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Bilinmiyor
	Kusma	Bilinmiyor
	Anjiyoödem	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku	Generalize ürtiker (ürtiker)*	Bilinmiyor

hastalıkları	Kurdeşen (ürtiker)*	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	İnfüzyon bölgesinde yanma (infüzyon bölgesinde ağrı)	Bilinmiyor
	İnfüzyon bölgesinde kaşıntı (infüzyon bölgesinde ağrı)*	Bilinmiyor
	Titreme	Bilinmiyor
	Göğüste sıkışma hissi (göğüs ağrısı)	Bilinmiyor
	Pireksi	Bilinmiyor

* Sıklık, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı, tüm FVIII ürünleri ile yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. TGH'ler = daha önce tedavi görmüş hastalar, HTGH'ler = daha önce tedavi görmemiş hastalar”

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyon için mevcut spesifik veri yoktur.

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

Bugüne kadar insan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII konsantratu için aşırı doz belirtileri bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, Kan koagülasyon Faktör VIII
ATC kodu:B02BD02

Faktör VIII/von Willebrand faktörü kompleksi farklı fizyolojik işlevlere sahip iki molekülden (Faktör VIII ve von Willebrand faktörü) oluşur.

Bir hemofili hastasına uygulandığında, Faktör VIII hastanın kan dolaşımında von Willebrand faktöre bağlanır.

Aktif Faktör VIII, Faktör X’un aktif Faktör X’a dönüşmesini hızlandırarak, aktif Faktör IX için bir kofaktörü olarak hareket eder. Aktif Faktör X protrombini trombine dönüştürür. Ardından trombin, fibrinojen’i fibrine dönüştürür ve pıhtı oluşur. Hemofili A, azalan Faktör VIII kompleksi seviyesi sebebiyle, cinsiyete bağlı kalıtsal bir kan pıhtılaşma hastalığıdır ve

eklemlerde, kaslarda, ya da iç organlarda ya kendiliğinden ya da kaza ya da cerrahi travmanın sonucu olarak şiddetli kanama ile sonuçlanır. Yerine koyma tedavisi ile, Faktör VIII plazma seviyesi artar, böylece geçici olarak Faktör VIII eksikliğinin giderilmesi ve kanama eğiliminin giderilmesi sağlanır.

Faktör VIII koruma proteini görevine ilave olarak, von Willebrand faktör, vasküler hasar bölgelerine trombositlerin adhezyonunu uyarır ve trombosit agregasyonunda rol oynar.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyon için spesifik veriler olmamasına rağmen, etkililik ve güvenlik çalışmaları ile ilgili yayınlanmış birkaç veri, aynı hastalığa sahip yetişkin ve çocuklar arasında majör farklılıklar göstermemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Ürünün enjekte edilmesinden sonra tamamına yakını emilir.

Faktör VIII'in yaklaşık üçte ikisi ile dörtte üçü kan dolaşımında kalır.

Dağılım:

Plazmada ulaşılan Faktör VIII aktivitesi düzeyi önceden tahmin edilenin %80 ile %120'si arasında değişir.

Plazma Faktör VIII aktivitesi iki fazlı eksponansiyel bir düşüş gösterir.

Başlangıç fazında, damar içi kompartıman ve diğer vücut sıvıları arasında dağılımı söz konusudur.

Biyotransformasyon:

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Plazmadan eliminasyon yarı-ömrü 3-6 saattir. Daha yavaş olan sonraki fazda ise (muhtemelen Faktör VIII tüketimini gösterir) yarı-ömür 8-20 saat arasında değişir, ortalama 12 saattir. Bu bakımdan ikinci faz gerçek biyolojik yarı-ömür karşılığı olmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Plazma Faktör VIII aktivitesi iki fazlı üstel fonksiyon eğrisi şeklinde azalır.

EMOCLOT'ın farmakokinetik özellikleri, şiddetli Hemofili A'sı olan (FVIII seviyesi <1) 15 hasta üzerinde yürütülen “ Hemofili A hastalarında, Faktör VIII konsantrisi, EMOCLOT D.I.'nin farmakokinetiği ve klinik etkililiğinin değerlendirilmesi ” (çalışma kodu KB030) klinik çalışması sırasında değerlendirilmiştir. Farmakokinetik parametreler, 3-6 aylık aralıklarla uygulanan iki tekli infüzyon (25 IU/ kg'lık dozda) üzerinden hesaplanmıştır. İki

infüzyon arasındaki periyotta, hastalar olağan terapötik rejimlerine (ihtiyaç anında tedavi veya profilaksi) göre EMOCLOT ile tedavi edilmiştir.

Çalışma sırasında değerlendirilen EMOCLOT farmakokinetik parametreleri için ortalama değerler aşağıdaki tabloda bildirilmiştir.

	İlk infüzyon		İkinci infüzyon	
	Başlangıç verileri çıkarılmadan	Başlangıç verileri çıkarılarak	Başlangıç verileri çıkarılmadan	Başlangıç verileri çıkarılarak
EAA_{0-t} ($IU \cdot ml^{-1} \cdot saat$)	10,94	9,96	10,75	8,95
$EAA_{0-\infty}$ ($IU \cdot ml^{-1} \cdot saat$)	13,08	11,22	12,07	9,89
Cl_{toplam} ($ml \cdot saat^{-1} \cdot kg^{-1}$)	2,63	2,89	2,51	2,99
İyileşme artışı (%)	2,688		2,671	
$t_{1/2\alpha}$ (saat)	0,543		0,768	
$t_{1/2\beta}$ (saat)	12,05		15,16	

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyon için spesifik veriler olmamasına rağmen, farmakokinetik çalışmaları ile ilgili yayınlanmış birkaç veri, aynı hastalığa sahip yetişkin ve çocuklar arasında majör farklılıklar göstermemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnsan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII konsantratu, insan plazmasının normal bir bileşenidir ve endojenik Faktör VIII gibi hareket eder.

Yüksek doz aşırı yükleme ile sonuçlandığı için tek doz toksisite testi bağımsızdır.

Tekrarlanan doz toksisite testi heterolog proteinlere karşı hayvansal örneklerde antikor gelişmesi sebebiyle uygulanamaz.

Vücut ağırlığının kg^{-1} başına önerilen insan dozajı laboratuvar hayvanları üzerinde birkaç kere uygulanmasına rağmen, hiçbir toksik etki göstermemiştir.

İnsan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII'in onkojenik ve mutajenik endikasyonu olmadığından, özellikle heterolog türler üzerindeki klinik çalışmalar gerekli görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tribazik sodyum sitrat

Sodyum klorür

Glisin

Kalsiyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının yokluğunda, bu tıbbi ürün diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Sadece ambalajı içinde sunulan onaylı enjeksiyon/infüzyon seti kullanılmalıdır. Çünkü bazı infüzyon ekipmanlarının iç yüzeylerinde insan plazma pıhtılaşma Faktör VIII'in tutunması (adsorbsiyonu) sonucu tedavi başarısız olabilir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C- 8°C).

Dondurmayınız. Donmuş ürünü çözüp tekrar kullanmayınız.

Flakonu ışıktan korumak için dış ambalajın içinde saklayınız.

Toz içeren flakon kullanılmadan önce, son kullanma tarihine kadar en fazla 6 ay boyunca 25°C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanabilir.

Bu süre sonunda toz içeren flakon atılmalıdır. Hiçbir durumda eğer ürün oda sıcaklığında saklanmışsa tekrar buzdolabında saklanamaz.

Ürünün oda sıcaklığında saklanmaya başlandığı tarih mutlaka kutunun üzerine yazılmalıdır.

Rekonstitüe edilen ürün hemen kullanılmalıdır, rekonstitüe edildikten sonra kullanılmamış olan ürün atılmalıdır.

Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

EMOCLOT 1000 IU/10 mL infüzyonluk çözelti için toz ve çözücü. Bir flakon toz + bir flakon çözücü + sulandırma (rekonstitüsyon) ve uygulama için set.

Toz içeren tip I elastomer kapaklı nötral tip I cam flakon; çözücü içeren tip I elastomer kapaklı nötral tip I cam flakon; sulandırma (rekonstitüsyon) için tıbbi cihaz (Mix2vial), enjeksiyon için bir şırınga ve PVC tüplü kelebek iğnesi içeren pirojensiz, steril, tek kullanımlık set.

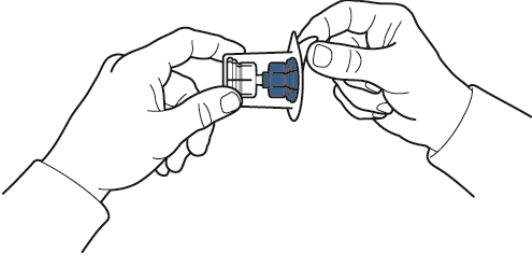
6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tozun çözücü ile rekonstitüe edilmesi (sulandırılması).

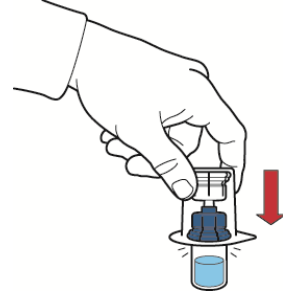
1. Toz halde etken madde içeren flakon ve çözücü flakonu oda sıcaklığına getiriniz;
2. Bu sıcaklık, tüm rekonstitüsyon işlemi süresince (maksimum 10 dakika) korunmalıdır;
3. Toz etken madde içeren flakon ve çözücü flakonun koruyucu kaplarını çıkartınız;
4. İki flakon tıpasının yüzeyini alkol ile temizleyiniz;

5. Üst başlığı sıyrarak aparatın ambalajını açınız; iç kısma dokunmamaya dikkat ediniz (Şekil A);
6. Aparatı ambalajından çıkarmayınız;
7. Aparat kutusunu baş aşağı çeviriniz ve çözücü flakon tıpasına doğru plastik sivri ucu yerleştiriniz, böylece aparatın mavi kısmı çözücü flakona bağlanmış olur (Şekil B);
8. Aparat kutusunun kenarını tutunuz ve aparata dokunmadan dışarı çıkarınız (Şekil C);
9. Toz flakonun güvenli bir yüzeye yerleştirildiğinden emin olunuz, sistemi baş aşağı çeviriniz böylece çözücü flakon aparatın üstünde olur; toz flakon tıpasının üzerindeki şeffaf adaptöre bastırınız, böylece plastik sivri uç toz flakon tıpanın içinden geçer; çözücü, toz flakonun içine otomatik olarak çekilecektir (Şekil D);
10. Çözücünün transferinden sonra, transfer sisteminde çözücü flakonunun bağlı olduğu mavi kısmı gevşetiniz ve çıkarınız (Şekil E);
11. Toz etkin madde tamamen çözününceye kadar flaconu yavaşça çalkalayınız (Şekil F);
12. Köpürmeyi önlemek amacıyla, flakon kuvvetlice çalkalanmamalıdır.

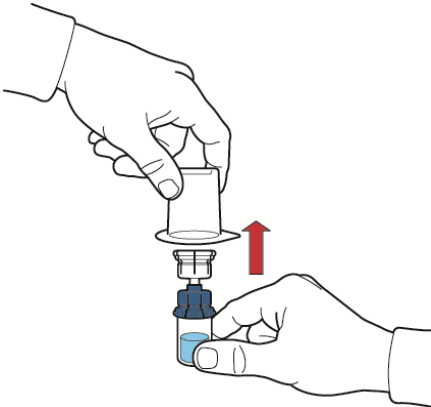
Şekil A



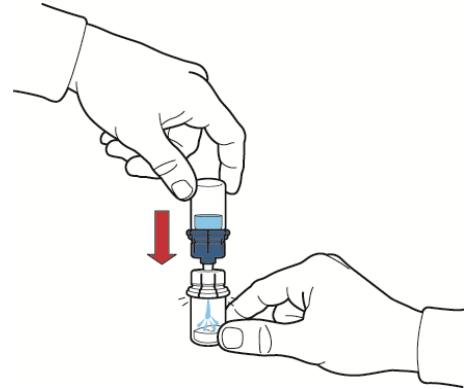
Şekil B



Şekil C

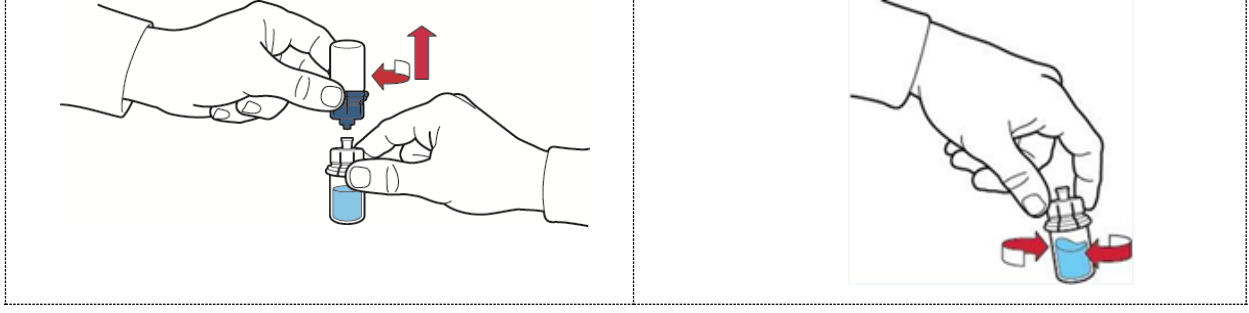


Şekil D



Şekil E

Şekil F

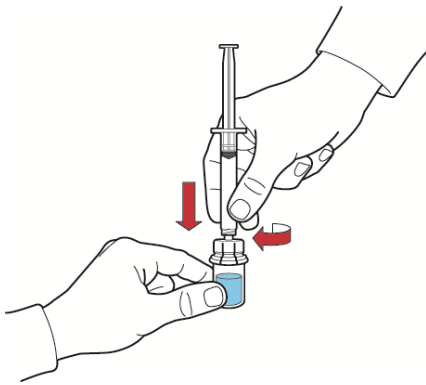


Çözeltinin uygulanması

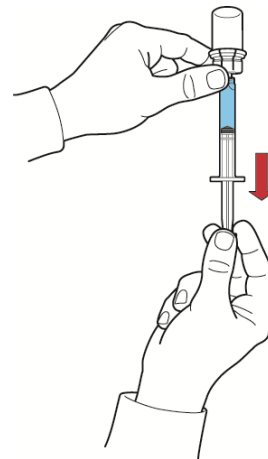
Rekonstitüe edildikten sonra, çözelti az miktarda küçük filamentler veya partiküller içerebilir. Uygulamadan önce, rekonstitüe edilmiş ürün partikül olup olmadığı ve renk değişimini saptamak için, görsel olarak incelenmelidir. Çözelti berrak ve hafif opalesan olmalıdır. Bulanık veya tortulu çözeltileri kullanmayın.

1. Şırıngayı hava ile doldurunuz, pistonu geri çekiniz, aparata tutturunuz ve havayı rekonstitüe edilmiş çözeltiyi içeren toz flakonun içine enjekte ediniz (Şekil G);
2. Pistonu bırakınız, sistemi baş aşağı çeviriniz böylece, rekonstitüe edilmiş çözeltiyi içeren toz flakon aparatın üstünde olacaktır ve piston yavaşça geri çekerek konsantreyi şırınganın içine çekiniz (Şekil H);
3. Şırıngayı saat yönünün tersine çevirerek ayırınız;
4. Şırınganın içindeki çözeltiyi görsel olarak inceleyiniz, partikülsüz, berrak veya hafif opalesan olmalıdır;
5. Kelebek iğnesini şırıngaya takınız ve intravenöz olarak infüzyon veya yavaşça enjeksiyon yoluyla uygulayınız.

Şekil G



Şekil H



Flakonlar bir kere açıldıktan sonra, içerik derhal kullanılmalıdır.

Sulandırılan (rekonstitüe edilen) çözelti ve şırınganın içine transfer edilen derhal kullanılmalıdır.

Flakon içeriği tek bir uygulama için kullanılmalıdır.

Etikette yer alan son kullanma tarihinden sonra bu ürünü kullanmayınız.

Kullanılmayan ürün veya atık materyal yerel şartlara uygun olarak atılmalıdır.

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Kedrion Betaphar Biyofarmasötik İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Meşrutiyet Mah. Konur Sokak No: 50/4 Bakanlıklar

Çankaya/Ankara

Tel: 312 - 419 15 27

Faks: 312 - 419 66 30

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2020/171

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.08.2009

Yeni ruhsat tarihi: 27.07.2020

Ruhsat yenileme tarihi: 31.08.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

27.07.2020

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMOCLOT 500 IU/10 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Dondurularak kurutulmuş insan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII.

Her flakon nominal olarak 500 IU insan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII taşır.

EMOCLOT, rekonstitüe edildikten (sulandırıldıktan) sonra yaklaşık 500 IU/10 ml insan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII taşır.

EMOCLOT 500 IU'nun spesifik aktivitesi yaklaşık 80 IU/mg proteindir.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

Üretim sürecinde domuz bağırsak mukozasından elde edilen heparin sodyum kullanılmıştır.

Bu müstahzar insan von Willebrand faktörü taşır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 66 mg

Tribazik sodyum sitrat 29,4mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Tıbbi ürün beyaz veya açık sarı, higroskopik toz veya ufalanabilen katı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hemofili A hastalarında (konjenital Faktör VIII yetmezliği) kanamanın profilaksi ve tedavisinde,
- Edinilmiş Faktör VIII yetmezliğinde,
- Faktör VIII yüksek titreli inhibitörü olan hemofili hastalarının immün tolerans tedavisinde (ITT) kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi hemofili tedavisinde deneyimli bir uzman denetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji

Yerine koyma tedavisinin dozu ve süresi; Faktör VIII eksikliğinin şiddetine, kanamanın yeri ve boyutu ile hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan Faktör VIII ünitesinin sayısı, Faktör VIII ürünleri için Güncel olan WHO standartlarına bağlı olarak Uluslararası Birimler’de belirtilmiştir. Plazmadaki Faktör VIII aktivitesi yüzde olarak (normal insan plazmasına göre) ya da Uluslararası Birimde (Plazmadaki Faktör VIII için Uluslararası Standart’a göre) belirtilmiştir.

Bir ünite (IU) Faktör VIII aktivitesi 1 mL normal insan plazmasında bulunan Faktör VIII miktarına eşdeğerdir.

İhtiyaç anında tedavi

Gerekli Faktör VIII dozu 1 IU/kg Faktör VIII’in plazma Faktör VIII düzeyini % 1.5-2 yükselttiği şeklindeki ampirik bilgi esas alınarak hesaplanır. Gerekli doz aşağıdaki formül kullanılarak tayin edilir:

$$\text{Gerekli Ünite} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} \times \text{istenen Faktör VIII artışı (\%)} (\text{IU/dL}) \times 0,5$$

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığı her vakada daima klinik etkinliğe göre izlenmelidir.

Aşağıdaki kanama şekillerinde Faktör VIII aktivitesi, ilgili dönem süresince belirtilen plazma aktivite seviyelerinin (normalin yüzdesi olarak) altına düşmemelidir. Aşağıdaki tablo episodlar ve ameliyat kanamalarında dozlama kılavuzu olarak kullanılabilir:

Kanama Derecesi/ Cerrahi prosedür tipi	Gerekli plazma Faktör VIII aktivitesi (%)(IU/dL)	Dozların sıklığı (saat) / Tedavinin süresi (gün)
<u>Kanama</u> Erken hemartrozis, Kas kanaması ya da oral kanama	20 – 40	Her 12-24 saatte tekrarlanır. En az 1 gün, ağrı ile oluşan kanama çözülünceye ya da iyileşme sağlanıncaya kadar
Daha büyük hemartrozis, Kas kanaması ya da hematoma	30 – 60	İnfüzyon 3-4 gün ya da daha fazla süreyle, ağrı ve akut yetersizlik çözülünceye kadar her 12-24 saatte bir tekrarlanmalı
Hayatı tehdit eden kanamalar	60-100	İnfüzyon her 8-24 saatte bir tehlike geçinceye kadar tekrarlanmalıdır.
<u>Ameliyat</u> Diş çekimi dahil minör ameliyat	30 – 60	24 saatte bir, iyileşme gerçekleşinceye kadar, en az 1 gün süresince

<u>Majör ameliyat</u>	80 – 100 (pre ve post operatif)	İnfüzyon, yeterli yara iyileşmesi oluncaya kadar her 8-24 saatte bir tekrarlanmalıdır, daha sonra faktör VIII aktivitesi %30 dan %60 (30 IU/dL – 60 IU/dL) değişinceye kadar en az 7 gün süresince tedaviye devam edilir.
-----------------------	------------------------------------	---

Profilaksi

Ağır hemofili A hastalarında kanamaya karşı uzun vadeli profilaksi için vücut ağırlığı kilo başına 20-40 IU Faktör VIII doz, 2-3 gün arayla verilmelidir. Bazı vakalarda ve bilhassa genç hastalarda, araların daha kısa ya da dozların daha yüksek tutulması gerekebilir.

Tedavi süresince, uygulanacak dozun ve tekrarlayan infüzyonların sıklığının belirlenmesi için yeterli Faktör VIII seviyesinin belirlenmesi önerilir. Majör ameliyat durumunda, yerine koyma tedavisinin pıhtılaşma analizi (plazma Faktör VIII analizi) yoluyla tam olarak takibi şarttır. Her bir hastanın farklı geri alınım (recovery) ve farklı yarı-ömürler gösterecek şekilde Faktör VIII'e cevabı farklı olabilir.

Uygulama şekli:

Ürün, intravenöz yoldan enjeksiyon veya yavaş infüzyon şeklinde uygulanır.

İntravenöz enjeksiyon yapılıyorsa, nabız hızlandığı takdirde enjeksiyonu yavaşlatmak ya da durdurmak suretiyle uygulamanın başında 3-5 dakika süre ile hastanın nabzının takip edilmesi önerilir.

Uygulamanın hızı her bir hasta için değerlendirilmelidir.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılması (rekonstitüe edilmesi) hakkındaki talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

EMOCLOT'ın 12 yaşından küçük çocuklarda güvenlilik ve etkililiği henüz net olarak ortaya konmamıştır. Adolesanlarda (12-18 yaş) her bir endikasyon için pozoloji vücut ağırlığına göre hesaplanır.

Geriatrik popülasyon:

Mevcut veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

EMOCLOT, 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. EMOCLOT'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 hâlihazırda 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 ve HCV gibi zarlı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirus B19 gibi zarflı olmayan 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.

İnsan plazma koagülasyon Faktör VIII tedavisi alan hastalarda uygun aşılama (Hepatit A, B) yapılmalıdır.

Hasta ve ürün serisi arasındaki linkin devam etmesi için hastaya uygulanan EMOCLOT 500 IU'nun adı ve seri numarasının her zaman kaydedilmesi kesinlikle önerilir.

Hipersensitivite

EMOCLOT ile alerjik türde aşırı duyarlılık reaksiyonları mümkündür.

Ürün, Faktör VIII dışında eser miktarda insan proteinleri içerir. Eğer aşırı duyarlılık semptomları oluşursa, ürünün kullanımının derhal durdurulması ve hekime danışılması önerilir. Hastalar; ürtiker, generalize ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Şok durumunda, şok için standart medikal tedavi uygulanmalıdır.

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 immünoglobülinleridir 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 ulaşamazsa veya yeterli doz ile kanama kontrol altına alınamazsa faktör VIII inhibitörü varlığı açısından test yapılmalıdır. İnhibitör düzeyleri yüksek olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. Böyle hastaların tedavisi hemofili ve faktör VIII inhibitörleri tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yönlendirilmelidir.

Katetere bağlı komplikasyonlar

Eğer merkezi venöz giriş gerekliyse, lokal enfeksiyonlar, bakteri kaynaklı enfeksiyonlar ve kateter yeri trombozu dahil aparata bağlı komplikasyon riski dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün her bir dozunda 1.8 mmol (41 mg) 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

İnsan plazma kaynaklı Faktör VIII ürünlerinin diğer ilaçlarla etkileşimleri bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Çalışma yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Çalışma yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

EMOCLOT'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya, embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/, doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim ve etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. EMOCLOT gerekli olmadıkça (sadece açıkça gereksinim duyulan durumlarda, yarar/risk oranı dikkate alınmak suretiyle) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

EMOCLOT'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İnsan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da EMOCLOT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve EMOCLOT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği / fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EMOCLOT'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin 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 gelişimi çok nadiren gözlenmiştir.

Emoclot da 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.

Advers reaksiyonların tablolatırılmış listesi

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

Görölme sıklıkları řu yaklaşıma göre değerdendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

MedDRA Standart Sistem	Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık
			{<Çok yaygın, yaygın, yaygın olmayan, seyrek, çok seyrek.>}
	Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Faktör VIII inhibisyonu	Yaygın olmayan (TGH'ler)* Çok yaygın (HTGH'ler)*
	Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	Bilinmiyor
		Alerjik reaksiyon (Hipersensitivite)*	Bilinmiyor
		Anafilaktik reaksiyon	Bilinmiyor
		Anafilaktik şok	Bilinmiyor
	Psikiyatrik hastalıklar	Huzursuzluk	Bilinmiyor
	Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Bilinmiyor
		Letarji	Bilinmiyor
		Parestezi	Bilinmiyor
	Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Bilinmiyor
	Vasküler hastalıklar	Yüz kızarması	Bilinmiyor
		Hipotansiyon	Bilinmiyor
	Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Hırıltılı solunum	Bilinmiyor
	Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Bilinmiyor
		Kusma	Bilinmiyor
		Anjiyoödem	Bilinmiyor
	Deri ve deri altı doku hastalıkları	Generalize ürtiker (ürtiker)*	Bilinmiyor
		Kurdeşen (ürtiker)*	Bilinmiyor
		İnfüzyon bölgesinde yanma (infüzyon bölgesinde ağrı)	Bilinmiyor
	Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	İnfüzyon bölgesinde kaşıntı (infüzyon bölgesinde ağrı)*	Bilinmiyor
		Titreme	Bilinmiyor

Göğüste sıkışma hissi (göğüs ağrısı)	Bilinmiyor
Pireksi	Bilinmiyor

** Sıklık, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı, tüm FVIII ürünleri ile yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. TGH'ler = daha önce tedavi görmüş hastalar, HTGH'ler = daha önce tedavi görmemiş hastalar"*

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyon için mevcut spesifik veri yoktur.

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

Bugüne kadar insan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII konsantratu için aşırı doz belirtileri bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, Kan koagülasyon Faktör VIII

ATC kodu: B02BD02

Faktör VIII/von Willebrand faktörü kompleksi farklı fizyolojik işlevlere sahip iki molekülden (Faktör VIII ve von Willebrand faktörü) oluşur.

Bir hemofili hastasına uygulandığında, Faktör VIII hastanın kan dolaşımında von Willebrand faktöre bağlanır.

Aktif Faktör VIII, Faktör X'un aktif Faktör X'a dönüşmesini hızlandırarak, aktif Faktör IX için bir kofaktörü olarak hareket eder. Aktif Faktör X protrombini trombine dönüştürür. Ardından trombin, fibrinojen'i fibrine dönüştürür ve pıhtı oluşur. Hemofili A, azalan Faktör VIII kompleksi seviyesi sebebiyle, cinsiyete bağlı kalıtsal bir kan pıhtılaşma hastalığıdır ve eklemlerde, kaslarda, ya da iç organlarda ya kendiliğinden ya da kaza ya da cerrahi travmanın sonucu olarak şiddetli kanama ile sonuçlanır. Yerine koyma tedavisi ile, Faktör VIII plazma seviyesi artar, böylece geçici olarak Faktör VIII eksikliğinin giderilmesi ve kanama eğiliminin giderilmesi sağlanır.

Faktör VIII koruma proteini görevine ilave olarak, von Willebrand faktör, vasküler hasar bölgelerine trombositlerin adhezyonunu uyarır ve trombosit agregasyonunda rol oynar.

Pediyatrik popölasyon

Pediyatrik popölasyon için spesifik veriler olmamasına rağmen, etkililik ve güvenilirlik çalışmaları ile ilgili yayınlanmış birkaç veri, aynı hastalığa sahip yetişkin ve çocuklar arasında majör farklılıklar göstermemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Ürünün enjekte edilmesinden sonra tamamına yakını emilir.

Faktör VIII'in yaklaşık üçte ikisi ile dörtte üçü kan dolaşımında kalır.

Dağılım:

Plazmada ulaşılan Faktör VIII aktivitesi düzeyi önceden tahmin edilenin %80 ile %120'si arasında değişir.

Plazma Faktör VIII aktivitesi iki fazlı eksponansiyel bir düşüş gösterir.

Başlangıç fazında, damar içi kompartıman ve diğer vücut sıvıları arasında dağılımı söz konusudur.

Biyotransformasyon:

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Plazmadan eliminasyon yarı-ömrü 3-6 saattir. Daha yavaş olan sonraki fazda ise (muhtemelen Faktör VIII tüketimini gösterir) yarı-ömür 8-20 saat arasında değişir, ortalama 12 saattir. Bu bakımdan ikinci faz gerçek biyolojik yarı-ömür karşılığı olmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Plazma Faktör VIII aktivitesi iki fazlı üstel fonksiyon eğrisi şeklinde azalır.

EMOCLOT'ın farmakokinetik özellikleri, şiddetli Hemofili A'sı olan (FVIII seviyesi <1) 15 hasta üzerinde yürütölen “ Hemofili A hastalarında, Faktör VIII konsantresi, EMOCLOT D.I.'nin farmakokinetiğı ve klinik etkililiğinin değeriendirilmesi ” (çalışma kodu KB030) klinik çalışması sırasında değeriendirilmiştir. Farmakokinetik parametreler, 3-6 aylık aralıklarla uygulanan iki tekli infüzyon (25 IU/ kg'lık dozda) üzerinden hesaplanmıştır. İki infüzyon arasındaki periyotta, hastalar olağan terapötik rejimlerine (ihtiyaç anında tedavi veya profilaksi) göre EMOCLOT ile tedavi edilmiştir.

Çalışma sırasında değeriendirilen EMOCLOT farmakokinetik parametreleri için ortalama değerieler aşağıdaki tabloda bildirilmiştir.

	İlk infüzyon		İkinci infüzyon	
	Başlangıç verileri çıkarılmadan	Başlangıç verileri çıkarılarak	Başlangıç verileri çıkarılmadan	Başlangıç verileri çıkarılarak
EAA_{0-t} ($IU \cdot ml^{-1} \cdot saat$)	10,94	9,96	10,75	8,95
$EAA_{0-\infty}$ ($IU \cdot ml^{-1} \cdot saat$)	13,08	11,22	12,07	9,89
Cl_{toplam} ($ml \cdot saat^{-1} \cdot kg^{-1}$)	2,63	2,89	2,51	2,99
İyileşme artışı (%)	2,688		2,671	
$t_{1/2\alpha}$ (saat)	0,543		0,768	
$t_{1/2\beta}$ (saat)	12,05		15,16	

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyon için spesifik veriler olmamasına rağmen, farmakokinetik çalışmaları ile ilgili yayınlanmış birkaç veri, aynı hastalığa sahip yetişkin ve çocuklar arasında majör farklılıklar göstermemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İnsan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII konsantratu, insan plazmasının normal bir bileşenidir ve endojenik Faktör VIII gibi hareket eder.

Yüksek doz aşırı yükleme ile sonuçlandırıldığı için tek doz toksisite testi bağımsızdır.

Tekrarlanan doz toksisite testi heterolog proteinlere karşı hayvansal örneklerde antikor gelişmesi sebebiyle uygulanamaz.

Vücut ağırlığının kg^{-1} başına önerilen insan dozajı laboratuvar hayvanları üzerinde birkaç kere uygulanmasına rağmen, hiçbir toksik etki göstermemiştir.

İnsan plazma kaynaklı pıhtılaşma Faktör VIII'in onkojenik ve mutajenik endikasyonu olmadığından, özellikle heterolog türler üzerindeki klinik çalışmalar gerekli görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tribazik sodyum sitrat
Sodyum klorür
Glisin
Kalsiyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının yokluğunda, bu tıbbi ürün diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Sadece ambalajı içinde sunulan onaylı enjeksiyon/infüzyon seti kullanılmalıdır. Çünkü bazı

infüzyon ekipmanlarının iç yüzeylerinde insan plazma pıhtılaşma Faktör VIII'in tutunması (adsorbsiyonu) sonucu tedavi başarısız olabilir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C- 8°C).

Dondurmayınız. Donmuş ürünü çözüp tekrar kullanmayınız.

Flakonu ışıktan korumak için dış ambalajın içinde saklayınız.

Toz içeren flakon kullanılmadan önce, son kullanma tarihine kadar en fazla 6 ay boyunca 25°C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanabilir.

Bu süre sonunda, toz içeren flakon atılmalıdır. Hiçbir durumda, eğer ürün oda sıcaklığında saklanmışsa tekrar buzdolabında saklanamaz.

Ürünün oda sıcaklığında saklanmaya başlandığı tarih mutlaka kutunun üzerine yazılmalıdır.

Rekonstitüe edilen ürün hemen kullanılmalıdır, rekonstitüe edildikten sonra kullanılmamış olan ürün atılmalıdır.

Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

EMOCLOT 500 IU/10 mL infüzyonluk çözelti için toz ve çözücü. Bir flakon toz + bir flakon çözücü + sulandırma (rekonstitüsyon) ve uygulama için set.

Toz içeren tip I elastomer kapaklı nötral tip I cam flakon; çözücü içeren tip I elastomer kapaklı nötral tip I cam flakon; sulandırma (rekonstitüsyon) için tıbbi cihaz (Mix2vial), enjeksiyon için bir şırınga ve PVC tüplü kelebek iğnesi içeren pirojensiz, steril, tek kullanımlık set.

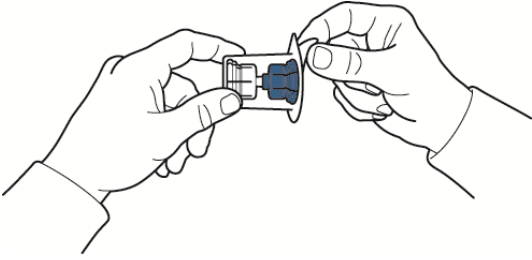
6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tozun çözücü ile rekonstitüe edilmesi (sulandırılması).

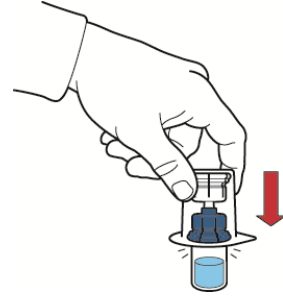
1. Toz halde etken madde içeren flakon ve çözücü flakonu oda sıcaklığına getiriniz;
2. Bu sıcaklık, tüm rekonstitüsyon işlemi süresince (maksimum 10 dakika) korunmalıdır;
3. Toz etken madde içeren flakon ve çözücü flakonun koruyucu kaplarını çıkartınız;
4. İki flakon tıpasının yüzeyini alkol ile temizleyiniz;
5. Üst başlığı sıyırarak aparatın ambalajını açınız; iç kısma dokunmamaya dikkat ediniz (Şekil A);
6. Aparatı ambalajından çıkarmayınız;
7. Aparat kutusunu baş aşağı çeviriniz ve çözücü flakon tıpasına doğru plastik sivri ucu yerleştiriniz, böylece aparatın mavi kısmı çözücü flakona bağlanmış olur (Şekil B);

8. Aparat kutusunun kenarını tutunuz ve aparata dokunmadan dışarı çıkarınız (Şekil C);
9. Toz flakonun güvenli bir yüzeye yerleştirildiğinden emin olunuz, sistemi baş aşağı çeviriniz böylece çözücü flakon aparatın üstünde olur; toz flakon tıpasının üzerindeki şeffaf adaptöre bastırınız, böylece plastik sivri uç toz flakon tıpanın içinden geçer; çözücü, toz flakonun içine otomatik olarak çekilecektir (Şekil D);
10. Çözücünün transferinden sonra, transfer sisteminde çözücü flakonunun bağlı olduğu mavi kısım gevşetiniz ve çıkarınız (Şekil E);
11. Toz etkin madde tamamen çözününceye kadar flaconu yavaşça çalkalayınız (Şekil F);
12. Köpürmeyi önlemek amacıyla, flakon kuvvetlice çalkalanmamalıdır.

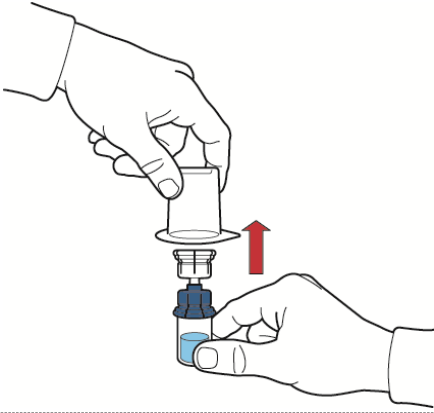
Şekil A



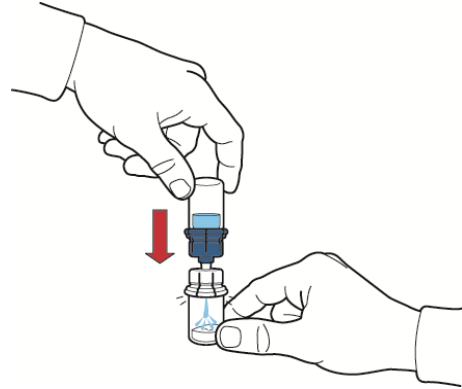
Şekil B



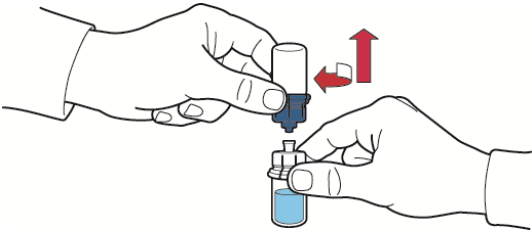
Şekil C



Şekil D



Şekil E



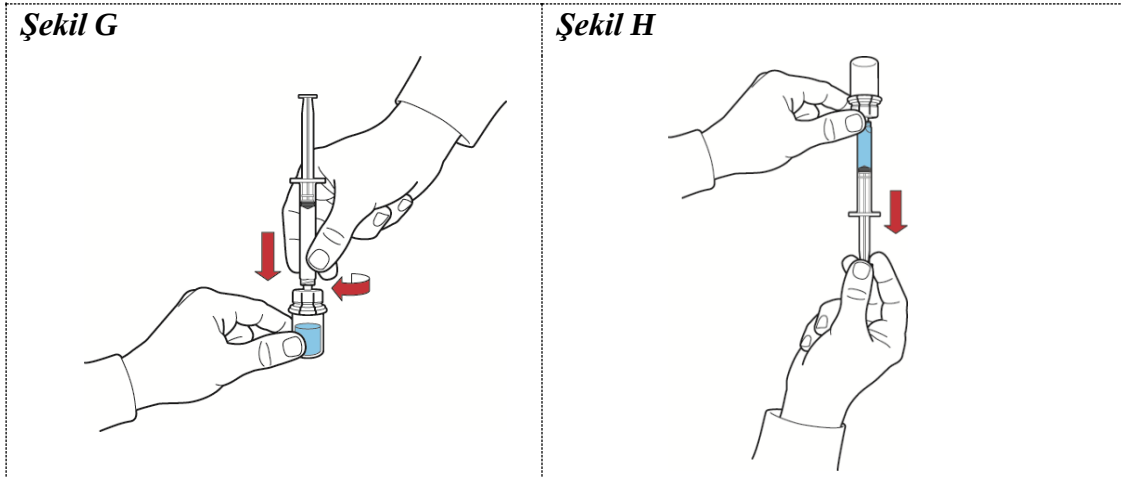
Şekil F



Çözeltinin uygulanması

Rekonstitüe edildikten sonra, çözelti az miktarda küçük filamentler veya partiküller içerebilir. Uygulamadan önce, rekonstitüe edilmiş ürün partikül olup olmadığı ve renk değişimini saptamak için, görsel olarak incelenmelidir. Çözelti berrak ve hafif opalesan olmalıdır. Bulanık veya tortulu çözeltileri kullanmayın.

1. Şırıngayı hava ile doldurunuz, pistonu geri çekiniz, aparata tutturunuz ve havayı rekonstitüe edilmiş çözeltiyi içeren toz flakonun içine enjekte ediniz (Şekil G);
2. Pistonu bırakınız, sistemi baş aşağı çeviriniz böylece, rekonstitüe edilmiş çözeltiyi içeren toz flakon aparatın üstünde olacaktır ve piston yavaşça geri çekerek konsantreyi şırınganın içine çekiniz (Şekil H);
3. Şırıngayı saat yönünün tersine çevirerek ayırınız;
4. Şırınganın içindeki çözeltiyi görsel olarak inceleyiniz, partikülsüz, berrak veya hafif opalesan olmalıdır.
5. Kelebek iğnesini şırıngaya takınız ve intravenöz olarak infüzyon veya yavaşça enjeksiyon yoluyla uygulayınız.



Flakonlar bir kere açıldıktan sonra, içerik derhal kullanılmalıdır.

Sulandırılan (rekonstitüe edilen) çözelti ve şırınganın içine transfer edilen derhal kullanılmalıdır.

Flakon içeriği tek bir uygulama için kullanılmalıdır.

Etikette yer alan son kullanma tarihinden sonra bu ürünü kullanmayınız.

Kullanılmayan ürün veya atık materyal yerel şartlara uygun olarak atılmalıdır.

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Kedron Betaphar Biyofarmasötik İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Meşrutiyet Mah. Konur Sokak No: 50/4 Bakanlıklar

Çankaya/Ankara

Tel: 312 - 419 15 27

Faks: 312 - 419 66 30

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2020/170

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.08.2009

Yeni ruhsat tarihi: 27.07.2020

Ruhsat yenileme tarihi: 31.08.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

27.07.2020