

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-10-28

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mononine

500 j.m., 100 j.m/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka zawiera proszek z 500 j.m. ludzkiego IX czynnika krzepnięcia.

Produkt po rekonstytucji w 5 ml wody do wstrzykiwań 1 ml zawiera:

ludzki IX czynnik krzepnięcia krwi 100 j.m/ml

Aktywność produktu (j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia zgodnie z Farmakopeą Europejską. Średnia swoista aktywność Mononine w dawce 500 j.m. wynosi nie mniej niż 190 j.m./mg białka.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Sód (jako chlorek): do 10,2 mg

Pełna lista substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania terapeutyczne

Leczenie i profilaktyka krwawienia u pacjentów z hemofilią typu B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii hemofilii.

Dawkowanie

Dawkowanie i okres leczenia substytucyjnego zależy od stopnia niedoboru czynnika IX, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Liczba podawanych jednostek czynnika IX wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), zgodnych z obowiązującym standardem dla produktów czynnika IX zatwierdzonym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Aktywność czynnika IX w osoczu jest wyrażana procentowo (w stosunku do prawidłowego osocza ludzkiego), albo w

jednostkach międzynarodowych (zgodnie z międzynarodowym standardem dla czynnika IX w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika IX jest równoważna aktywności czynnika IX zawartego w 1 ml prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na doświadczeniach empirycznych dowodzących, że 1 j.m. czynnika IX na kg masy ciała podwyższa aktywność osoczkowego czynnika IX o 1.0% normalnej aktywności. Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:

Wymagana ilość jednostek = masa ciała [kg] x pożądane zwiększenie aktywności czynnika IX [% lub j.m./dl] x 1.0*

Podawana dawka produktu, sposób oraz częstotliwość jego podawania powinny zawsze być indywidualnie dobrane w zależności od efektywności klinicznej u poszczególnych pacjentów. Produkty czynnika IX podawane w jednorazowym wstrzyknięciu rzadko wymagają większej częstotliwości stosowania niż raz na dobę.

* odwrotność obserwowanej skuteczności

W następujących przypadkach krwawień, aktywność czynnika IX nie powinna zmniejszać się poniżej podanych poziomów aktywności osoczowej (w % lub j.m./dl) w danym okresie czasu. Schemat podany w następującej tabeli może być stosowany w doborze dawkowania w przypadkach krwawienia lub zabiegów chirurgicznych:

Tabela I: POJEDYNCZE WSTRZYKNIECIE DOŻYLNNE		
Nasilenie krwawienia / rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika IX (% lub j.m./dl)	Częstotliwość dawkowania (godziny)/czas trwania terapii (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20-40	Powtarzać, co 24 godziny. Co najmniej przez 1 dobę, aż do ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30-60	Powtarzać infuzję, co 24 godziny przez 3-4 dni lub dłużej aż do ustania bólu i powrotu sprawności.
Krwawienia zagrażające życiu	60-100	Powtarzać infuzję, co 8 do 24 godzin aż do ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Małe włącznie z ekstrakcją zęba	30-60	Co 24 godziny, co najmniej przez 1 dzień, aż do zagojenia rany.
Duże	80-100 (przed- i pooperacyjne)	Powtarzać infuzję, co 8 do 24 godzin aż do zagojenia się rany, następnie kontynuować

	terapię, przez co najmniej 7 kolejnych dni w celu utrzymania aktywności czynnika IX na poziomie 30% do 60% (j.m./dl)
--	--

Tabela 2: PODAWANIE W CIĄGŁEJ INFUZJI PODCZAS ZABIEGÓW CHIRURGICZNYCH

Pożądany poziom czynnika IX niezbędny do utrzymania hemostazy	40% - 100% (lub j.m./dl)
Początkowa dawka nasycająca podawana w celu osiągnięcia pożądanego poziomu	Pojedyncza dawka typu bolus 90 j.m./kg (zakres 75-100 j.m./kg) masy ciała lub dawkowanie według PK
Częstotliwość dawkowania	Ciągła infuzja dożylna, w zależności od klirensu oraz od poziomu czynnika IX
Czas trwania terapii	Do 5 dni, dalsza terapia może być konieczna w zależności od rodzaju zabiegu chirurgicznego

Podczas trwania terapii zaleca się oznaczanie poziomu czynnika IX za pomocą odpowiedniej metody, w celu określenia wielkości podawanej dawki oraz częstotliwości powtarzania infuzji. Szczególnie w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych, niezbędne jest dokładne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez oznaczanie czynników krzepnięcia (aktywności osocznego czynnika IX). U poszczególnych pacjentów mogą wystąpić różnice w odpowiedzi na podanie czynnika IX, co odzwierciedlają różnice w poprawie stanu zdrowia *in vivo* oraz w okresie półtrwania produktu.

W długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią typu B, zwykle podawane są dawki czynnika IX wynoszące 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach od 3 do 4 dni. U niektórych, zwłaszcza młodszych pacjentów, może być konieczne podanie produktu w krótszych odstępach czasu lub w większych dawkach.

U pacjentów należy monitorować ewentualny rozwój przeciwciał przeciwko czynnikowi IX. Jeżeli oczekiwana aktywność czynnika IX w osoczu nie została osiągnięta lub jeżeli krwawienia nie udało się zatrzymać podając odpowiednio dobraną dawkę, należy wykonać test na obecność inhibitora czynnika IX. U pacjentów z wysokim mianem inhibitora terapia za pomocą czynnika IX może nie być skuteczna, należy wówczas wziąć pod uwagę inne możliwości leczenia.

Terapia tego rodzaju pacjentów powinna być prowadzona przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z hemofilią.
Patrz też punkt 4.4.

Sposób podawania

Produkt rozpuścić jak opisano w punkcie 6.6. Produkt należy przed podaniem ogrzać do temperatury pokojowej lub temperatury ciała. Produkt Mononine w dawce 500 j.m. powinien być powoli wstrzyknięty dożylnie, aby możliwe było obserwowanie natychmiastowej reakcji pacjenta. Jeżeli dojdzie do wystąpienia reakcji prawdopodobnie związanej z podawaniem produktu Mononine w dawce 500 j.m., należy zmniejszyć szybkość infuzji lub wstrzymać infuzję, w zależności od stanu klinicznego pacjenta (patrz punkt 4.4).

Pojedyncze dożylne wstrzyknięcie

Złożyć wkłucie dożylne używając załączonego zestawu do wkłuc dożylnych. Przyłączyć strzykawkę do końcówki luer zestawu.

Wstrzykiwać powoli dożylnie z szybkością odpowiednią dla danego pacjenta (maks. 2 ml/min.).

Ciągła infuzja

Mononine w dawce 500j.m. powinna być odtwarzana wodą do wstrzykiwań w sposób opisany w punkcie 6.6. Po odtworzeniu Mononine w dawce 500 j.m. może być podawana we wlewie ciągłym w stanie nierzucieńczonym przy użyciu pompy strzykawkowej.

Aktywność nierzucieńzonej, odtworzonej Mononine w dawce 500j.m. wynosi ok. 100 j.m./ml.

Rozcieńczony roztwór otrzymuje się w następujący sposób:

- Rozcieńczyć odtworzony, przefiltrowany roztwór poprzez przetransferowanie odpowiedniej ilości Mononine do wymaganej objętości zwykłej soli fizjologicznej stosując technikę aseptyczną.
- W rozcieńczeniu do 1:10 (stężenie 10 j.m. czynnika IX/ml) aktywność Czynnika IX pozostanie stabilna do 24 godzin.
- Obniżenie aktywności czynnika IX może wystąpić przy większych rozcieńczeniach. Aktywność czynnika IX powinna być monitorowana w celu utrzymania wymaganego poziomu we krwi.

Przykłady rozcieńczeń 500 j.m odtworzonego produktu Mononine :

Oczekiwana aktywność roztworu	10 j.m./ml	20 j.m./ml
Objętość odtworzonego Mononine	5.0 ml	5.0 ml
Potrzebna objętość zwykłej soli fizjologicznej	45.0 ml	20.0 ml
Otrzymane rozcieńczenie:	1:10	1:5

- Zalecane jest stosowanie toreb i drenów dożylnych z polichlorku winylu (PCV) .
- Dokładnie wymieszać roztwór i sprawdzić szczelność torby.
- Zalecana jest wymiana toreb ze świeżo rozcieńczonym Mononine co 12-24 godziny

Zalecaną szybkością infuzji Mononine w dawce 500 j.m. niezbędną do utrzymania stałego poziomu czynnika IX około 80% jest podawanie 4 j.m./kg masy ciała/godzinę; zależy ona

jednak od profilu farmakokinetycznego u danego pacjenta oraz od poziomu czynnika IX, który ma być osiągnięty. U pacjentów, u których znany jest klirens czynnika IX, szybkość infuzji może być wyliczona indywidualnie.

Szybkość infuzji (j.m./kg masy ciała/godz.) = Klirens (ml/godz./kg masy ciała) x pożądane zwiększenie poziomu Czynnika IX (j.m./ml).

Dotychczas brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania Mononine podawanego w ciągłej infuzji u dzieci (patrz punkt 4.4). Dlatego też podawanie produktu w ciągłej infuzji u dzieci i młodzieży należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy przed zabiegiem chirurgicznym są dostępne dane farmakokinetyczne (w szczególności: odzysk przyrostowy i klirens) umożliwiające wyliczenie dawki produktu.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Występujące uprzednio reakcje alergiczne na białko mysie.

Wysokie ryzyko zakrzepicy lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (patrz też punkt 4.4).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku innych produktów podawanych dożylnie zawierających białko, po podaniu Mononine w dawce 500 j.m. możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Mononine w dawce 500 j.m. zawiera śladowe ilości białka mysiego (w procesie oczyszczania produktu są używane przeciwciała monoklonalne mysie). Poziom białka mysiego jest wyjątkowo niski (≤ 50 ng białka mysiego/100 j.m.), jednak podanie takiego białka w infuzji teoretycznie może prowadzić do wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

Pacjenci powinni być poinformowani o rodzaju wczesnych objawów reakcji nadwrażliwości, do których należy wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego krwi oraz anafilaksja. W przypadku wystąpienia tych objawów, pacjent powinien natychmiast zaprzestać stosowania produktu i skontaktować się z lekarzem.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy zastosować odpowiednie postępowanie medyczne w terapii wstrząsu.

Mononine 500 j.m. zawiera do 10,2 mg sodu na 500 j.m. Należy wziąć to pod uwagę, będąc na diecie niskosodowej.

Po wielokrotnym podawaniu produktu ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, należy u pacjentów monitorować powstawanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), które powinny być oznaczane w jednostkach Bethesda (BU, ang. Bethesda Units) za pomocą odpowiednich testów biologicznych.

W literaturze zgłaszano przypadki wskazujące na korelację pomiędzy pojawieniem się inhibitora czynnika IX, a wystąpieniem reakcji alergicznych. Z tego względu pacjentów, u

których wystąpiły reakcje alergiczne należy kontrolować na obecność inhibitora. Należy wziąć pod uwagę, iż u pacjentów, u których stwierdzono obecność inhibitorów czynnika IX może wystąpić zwiększone ryzyko reakcji anafilaktycznej po kolejnym podaniu czynnika IX.

Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji alergicznych po podaniu koncentratów czynnika IX, rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno zawsze odbywać się pod nadzorem medycznym w miejscu gdzie można zapewnić odpowiednią pomoc medyczną w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych.

Ponieważ stosowanie złożonych koncentratów czynnika IX od dawna jest wiązane z wystąpieniem powikłań zatorowo-zakrzepowych, zwłaszcza w przypadku produktów o niskim stopniu oczyszczenia, użycie produktów zawierających czynnik IX może stanowić potencjalne ryzyko dla pacjentów z objawami fibrynolizy, oraz u chorych z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym (DIC, ang. Disseminated Intravascular Coagulation). Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, przed podaniem produktu u pacjentów z chorobami wątroby, pacjentom po zabiegach chirurgicznych, noworodkom lub pacjentom z ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych lub DIC, należy rozpocząć odpowiednią obserwację kliniczną wystąpienia wczesnych objawów powikłań zakrzepowo-zatorowych i koagulopatii ze zużycia z wczesnym zastosowaniem odpowiednich testów biologicznych. W każdej z tych sytuacji należy rozważyć korzyści płynące z terapii Mononine w dawce 500 j.m. wobec ryzyka wystąpienia wymienionych powikłań.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa i efektywności stosowania ciągłych infuzji u dzieci, w szczególności brak danych na temat potencjalnego rozwoju inhibitorów Czynnika IX (patrz punkt 4.2.).

Bezpieczeństwo przeciwwirusowe

Zastosowano standardowe postępowanie zabezpieczające przed przenoszeniem zakażeń drogą produktów leczniczych otrzymywanych z krwi lub osocza ludzkiego, do którego należy: selekcja dawców, badanie pojedynczych donacji i pul osocza na obecność markerów wirusów i zastosowanie skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów w czasie procesu frakcjonowania osocza. Należy jednak pamiętać, że mimo zastosowania wspomnianych wyżej metod, nie można całkowicie wykluczyć niebezpieczeństwa przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego. To ryzyko dotyczy nieznanych lub nowo odkrytych wirusów i innych czynników zakaźnych.

Podjęte środki zabezpieczające są skuteczne w stosunku do otoczkowych wirusów takich jak: HIV, HBV i HCV.

Metody inaktywacji/usuwania wirusów mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych takich jak HAV i parwowirus B 19.

Parwowirus B 19 może być niebezpieczny dla kobiet w ciąży (ze względu na możliwość zakażenia płodu) oraz dla pacjentów z niedoborami odporności lub ze zwiększoną produkcją krwinek czerwonych (np. w anemii hemolitycznej).

Zalecane jest odpowiednie szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B u pacjentów przyjmujących produkty koncentratów czynnika IX pochodzącego z osocza.

W trosce o pacjenta zaleca się, gdy tylko jest to możliwe, przy każdym podaniu Mononine w dawce 500 j.m. odnotowanie nazwy i serii produktu w celu umożliwienia powiązania numeru serii produktu z pacjentem.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przypadki interakcji produktów ludzkiego czynnika krzepnięcia IX z innymi produktami leczniczymi nie są znane.

Dostępne są nieliczne dane dotyczące stosowania kwasu ϵ -aminokapronowego po wstępnej infuzji Mononine w dawce 500 j.m. podawanego w celu profilaktyki lub leczenia krwawień w obrębie jamy ustnej występujących pourazowo lub po zabiegach dentystycznych, takich jak ekstrakcje zębów.

4.6. Ciąża i laktacja

Badania nad płodnością u zwierząt po podaniu czynnika IX nie były prowadzone. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii typu B u kobiet, dane dotyczące stosowania czynnika IX w okresie ciąży i laktacji nie są dostępne.

Z tego względu produkty czynnika IX należy stosować w okresie ciąży i laktacji tylko w przypadkach uzasadnionych.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie ma doniesień aby produkt Mononine w dawce 500 j.m. zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Występowanie poniższych działań niepożądanych analizowano w oparciu o badania post marketingowe oraz literaturę naukową. Częstotliwość występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$);
często ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);
rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);
bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami:

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Wystąpienie zespołu nerczycowego zgłaszano jako następstwo prób indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B, u których występowały inhibitory czynnika IX i reakcjami alergicznymi w wywiadzie.

Zaburzenia naczyniowe

Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów czynnika IX, zwłaszcza w przypadku produktów o niskim stopniu oczyszczenia. Użycie produktów zawierających czynnik IX kojarzono z przypadkami wystąpienia zawału

mięśnia sercowego, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej. Stosowanie wysoko oczyszczonych produktów czynnika IX rzadko bywa związane z wystąpieniem tego rodzaju reakcji niepożądanych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W rzadkich przypadkach obserwowano występowanie gorączki.

Zaburzenia układu immunologicznego

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (do których może się zaliczyć obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i parzącego bólu lub zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, dreszcze, zaczerwienienie, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, spadek ciśnienia tętniczego krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, duszność) rzadko występowały u pacjentów leczonych produktami zawierającymi czynnik IX. W niektórych przypadkach wymienione reakcje prowadziły do ciężkiej anafilaksji i powiązane były czasowo z powstawaniem inhibitorów czynnika IX (patrz też 4.4).

W badaniach post-marketingowych zaobserwowano, że u pacjentów z hemofilią B może bardzo rzadko dojść do powstania przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) skierowanych przeciwko czynnikowi IX. W razie pojawienia się tego rodzaju inhibitorów, odpowiedź kliniczna pacjenta może być niewystarczająca. W takich przypadkach zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. W trakcie trwania badań klinicznych u 2 z 51 (4%) nie leczonych uprzednio pacjentów (NLP) doszło do wytworzenia inhibitorów; u jednego z tych pacjentów było to związane z dwukrotnym wystąpieniem reakcji anafilaktycznej.

W celu uzyskania informacji dotyczących bezpieczeństwa preparatu pod względem możliwości przeniesienia wirusów patrz punkt 4.4.

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania ludzkiego czynnika krzepnięcia IX nie są znane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi IX. Kod ATC: B02B D04

Czynnik IX jest glikoproteiną o pojedynczym łańcuchu, o masie molekularnej około 68,000 Daltonów. Jest to czynnik krzepnięcia zależny od witaminy K, którego synteza zachodzi w wątrobie. Do aktywacji czynnika IX dochodzi na drodze wewnętrznej przy udziale czynnika XIa, oraz przy udziale czynnika VII/ tkankowego zespołu czynników na drodze zewnętrznej. Aktywowany czynnik IX, w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII, powoduje aktywację czynnika X. Aktywowany czynnik X powoduje przekształcenie protrombiny w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu.

Hemofilia B jest powiązanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem procesu krzepnięcia krwi, związanym ze zmniejszonym poziomem czynnika IX, którego następstwem są obfite

krwawienia w obrębie stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujące samoistnie lub wskutek przypadkowego urazu lub interwencji chirurgicznej. Terapia substytucyjna umożliwia podniesienie poziomu czynnika IX w surowicy, umożliwiając tymczasowe skorygowanie niedoboru tego czynnika oraz zmniejszenie skłonności do krwawień.

Po odtworzeniu produktu zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 6.6.) powstały roztwór ma postać przezroczystego, bezbarwnego, izotonicznego produktu o neutralnym pH, zawierającego czynnik IX o około 100 razy większej aktywności w porównaniu do aktywności czynnika IX w takiej samej objętości osocza.

Podawanie produktu u dzieci poniżej 6 roku życia: patrz punkt 4.2. (Dawkowanie i sposób podania)

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Krótkotrwała infuzja produktu Mononine w dawce 500 j.m. u 38 pacjentów z hemofilią B (przyrost odzysku) wykazała średni odzysk przyrostowy na poziomie 1,71 j.m./kg masy ciała (zakres 0,85 - 4,66). Średni końcowy okres półtrwania w podgrupie 28 pacjentów wynosił 14,9 godzin (zakres 7,2-22,7).

Właściwości farmakokinetyczne Mononine w dawce 500 j.m. badano również u 12 pacjentów (poddawanych planowanym zabiegom chirurgicznym) przed zastosowaniem leczenia przy użyciu ciągłej infuzji Mononine w dawce 500 j.m..

Wskaźnik	Badania odzysku (n=38) Średnia (zakres)	Pacjenci poddawani planowanym zabiegom chirurgicznym (n=12) Średnia (zakres)
Odzysk przyrostowy (j.m./dl na j.m./kg)	1,71 (0,85-4,66)	1,21 (0,83-1,60)
Końcowy okres półtrwania (godz.)	14,9 (7,2-22,7)++	16,4 (8,7-36,6)
Początkowy okres półtrwania +++ (godz.)	nd.	2,46 (0,34-6,2)
Obszar pod krzywą + (godz. x kg/ml)	nd.	0,254 (0,147-0,408)
Objętość w stanie wyrównania (ml/kg)	nd.	111 (77-146)
Klirens (ml/godz./kg)	nd.	4,27 (2,45-6,78)
Średni czas obecności (godz.)	nd.	27,4 (17,7-42,6)

+ Wystandardyzowane do 1 j.m./ kg dawki bd.: brak danych

++ Na podstawie danych podgrupy 28 pacjentów

+++ Dane dotyczące tylko 4 pacjentów z grupy 12 osób. Pozostałych 8 pacjentów poddano prostemu modelowi z jednym przedziałem. Proces dystrybucji Mononine można więc śledzić jedynie wyrywkowo.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ludzki czynnik krzepnięcia IX jest fizjologicznym składnikiem ludzkiego osocza i działa w ten sam sposób co endogenne czynnik IX. Badanie toksyczności pojedynczej dawki nie ma zastosowania, a podanie większych dawek może powodować nadmierne przeciążenie.

Badanie toksyczności dawki wielokrotnej na modelu zwierzęcym nie ma zastosowania ze względu na powstawanie przeciwciał przeciwko heterologicznemu (ludzkiemu) białku.

Ze względu na fakt, że doświadczenie kliniczne nie wykazuje, aby ludzki czynnik krzepnięcia IX działał karcynogennie lub mutagennie, badania eksperymentalne, zwłaszcza prowadzone na heterologicznym gatunku, nie mają większego znaczenia.

6.0 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna, mannitol, sodu chlorek,
HCl lub NaOH (w niewielkich ilościach, do ustalenia pH).

Dołączony rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Mononine w dawce 500 j.m. nie należy mieszać z innymi środkami farmaceutycznymi, z wyjątkiem roztworu soli fizjologicznej.

6.3. Okres ważności

2 lata

Po odtworzeniu, z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzony produkt należy zużyć natychmiast. Jednak produkt wykazywał trwałość przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C).

Po rozcieńczeniu (do 1:10) odtworzonego roztworu Mononine w dawce 500 j.m., produkt zachowywał trwałość przez okres do 24 godzin.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2 - 8 °C). Nie zamrażać. Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

W okresie ważności produkt (znajdujący się w opakowaniu zewnętrznym) może być przechowywany przez jeden miesiąc w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). W tym czasie produktu nie należy ponownie umieszczać w lodówce. Data rozpoczęcia i zakończenia przechowywania w temperaturze pokojowej powinna być odnotowana na opakowaniu zewnętrznym. Pod koniec tego okresu, produkt należy zużyć lub usunąć.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie

500 j.m. proszku oraz 5 ml rozpuszczalnika w fiolkach ze szkła typu I z korkami.

Dostępne opakowania

Opakowanie z produktem w dawce 500 j.m. zawiera:

- 1 fiolkę z proszkiem
- 1 fiolkę z wodą do wstrzykiwań po 5 ml
- 1 zestaw transferowy z filtrem 20/13
- 1 jednorazową strzykawkę 10 ml
- 1 zestaw do wstrzykiwań dożylnych
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 plaster

6.6. Instrukcja dotycząca sposobu przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu czy zużytych materiałów należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

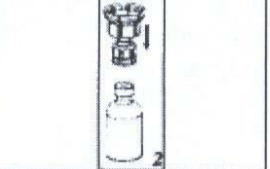
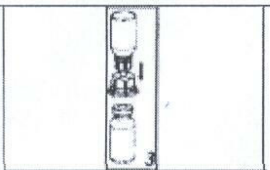
Sposób podawania

Informacje ogólne:

- Proces odtwarzania oraz pobierania produktu do strzykawki powinien się odbywać w warunkach aseptycznych.
- Zazwyczaj roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący. Odtworzony produkt należy bardzo dokładnie obejrzeć po przefiltrowaniu / wprowadzeniu do strzykawki (patrz niżej), oraz bezpośrednio przed podaniem. Nie używać roztworu, który jest mętny lub zawiera substancje stałe (osad, cząsteczki).

Odtwarzanie:

Doprowadzić rozpuszczalnik do temperatury pokojowej. Usunąć zatyczki z fiolek produktu leczniczego i rozpuszczalnika, przetrzeć gumowe korki roztworem antyseptycznym, pozwolić by korki wyschły przed otwarciem opakowania Mix2Vial.

	1/ Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając folię zabezpieczającą.
	2/ Ostrożnie wyjąć zestaw z opakowania, nie dotykając igieł na obu zakończeniach. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Założyć niebieską końcówkę zestawu Mix2Vial na korek fiołki rozpuszczalnika.
	3/ Przytrzymując mocno fiolkę z proszkiem odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem z zestawem Mix2Vial i założyć przezroczystą część łącznika na korek fiołki z proszkiem. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przetransferowany do fiołki z proszkiem.

	4/ Gdy cały rozpuszczalnik znajdzie się we fiolce z proszkiem, delikatnie zamieszać zawartość by zapewnić pełne rozpuszczenie proszku. Nie wstrząsać fiolką.
	5/ Jedną ręką uchwycić fiolkę z proszkiem przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę z rozpuszczalnikiem także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i rozkręcić zestaw na dwie części. Nabrać powietrza do pustej sterylnej strzykawki. Trzymając fiolkę z proszkiem pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do zestawu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z proszkiem.

Pobieranie i podawanie

	6/ Przytrzymując tłok strzykawki odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać koncentrat do strzykawki, powoli odciągając tłok.
	7/ Po napełnieniu strzykawki koncentratem, mocno uchwycić korpus strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) i odłączyć zestaw Mix2Vial od strzykawki.

Należy podawać natychmiast w powolnym wlewie lub wstrzyknięciu dożylnym. (patrz 4.2: Sposób podawania)

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str.76
35041 Marburg
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2009 -04- 1 4

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15