

# **PROSPEKTÜS**

## **MONARC-M™, ANTİHEMOFİLİK FAKTÖR (HUMAN), METOT M, SAFLAŞTIRILMIŞ MONOKLONAL**

Intravenöz kullanım için kuru toz

**[250 IU,500 IU,1000 IU]**

### **FORMÜL**

Bu ürün gönüllü donörlerden toplanan kandan elde edilmiştir.

Monarc-M™, konsantre halde ve spesifik aktivitesi 2 ila 20 AHF IU/mg toplam protein olan steril, apirojen ve liyofilize bir antihemofilik faktör (Faktör VIII, Faktor VIII:C, AHF) preparatıdır. Monarc M™, stabilize edici ajan olarak maksimum 12.5 mg/mL Albumin (Human) ve beher AHF IU için 0.07 mg polietilen glikol (3350), 0.39 mg histidin, 0.1 mg glisin içerir. [Diğer taraftan, üretim yöntemi nedeniyle, 0.1 ng'dan fazla olmamak üzere fare proteini, 18 ng'dan fazla olmamak üzere organik çözücü (tri-n-butil fosfat – TNBP) ve 50 ng'dan fazla olmamak üzere deterjan (oktoksinol 9) içerebilir.] Albumin (Human) ilavesi olmadan, spesifik aktivitesi yaklaşık 2.000 AHF Ünitesi/mg protein'dir.

Monarc-M™, insan plazma havuzundan Faktör VIII:C'ye karşı fare monoklonal antikorunu kullanılarak immünoafinite kromatografisiyle ve daha ileri saflaştırma işlemi için bunu takiben iyon değiştirici kromatografi basamağıyla, Metot M işlemiyle üretilir. Monarc-M™ üretim yöntemi ayrıca, hepatit ve diğer viral hastalıkları taşıma riskini azaltmaya yönelik bir organik çözücü [tri-n-butil fosfat (TNBP)] ve deterjan (oktoksinol 9) virüs inaktivasyon basamağını da içerir. Ancak bu güne kadar, koagülasyon faktörü ürünlerinden kaynaklanan viral enfeksiyon riskini ortadan kaldırmak için tam etkili hiç bir işlem gösterilmemiştir.

Her Monarc-M™ şişesi, Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Standardına uygun olarak, İnternasyonal Ünite cinsinden beher şişedeki AHF aktivitesini gösteren bir etiket taşımaktadır.

Monarc-M™ sadece intravenöz yoldan uygulanmalıdır.

### **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **Klinik Farmakoloji**

Antihemofilik Faktör (AHF) normalde plazmada bulunan ve pıhtı oluşumu için gerekli olan bir proteindir.

Monarc-M™ uygulanması ile plazma AHF düzeylerinde bir artış sağlanır ve hemofili A (klasik hemofili) hastalarının pıhtılaşma bozukluğu geçici olarak düzeltilebilir. Monarc-M™ uygulaması ayrıca, inhibitör düzeyinin beher mL için 10 Bathesda Ünitesini aşmadığı durumlarda, dolaşımdaki inhibitörlerin neden olduğu yetersizliklerin düzeltilmesini de sağlayacaktır.

Faktör VIII eksikliği bulunan hastalara uygulanan Monarc-M™'in yarı ömrünün  $14.8 \pm 3.0$  saat olduğu gösterilmiştir.

Antihemofilik Faktör (Human) üretiminde organik bir çözücünün (tri-n-butil fosfat; TNBP) kullanımı, AHF aktivitesi üzerinde az hatta hiç etkili olmamasına karşın hepatit B ve human immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi lipid zarflı virüsleri inaktive etmektedir.

*In vitro* çalışmalar Monarc-M™'in üretim işlemlerinin önemli derecede viral azalma sağladığını göstermiştir. Tablo 1'de özetlenen ve Human İmmünyetmezlik virüsü, Tip 1 (HIV-1); sığır viral diyare virüsü (BVD); hepatit C virüsü (HCV) gibi lipid zarflı RNA virüsleri için bir model; pseudorabies virüs (PRV), herpes gibi lipid zarflı DNA virüsleri için bir model; domuz parvovirüs (PPV), human parvovirüs B19 gibi non-lipid zarflı DNA virüsleri için bir model; ve hepatit A virüsü (HAV), non-lipid zarflı virüsler için bir model olarak kullanılmak suretiyle yapılan çalışmalar, Monarc-M™ üretim işlemleri sırasındaki virüs temizlenmesini göstermektedir. Bu azalma, işlemlerin kimyası, çözücü/deterjan muamelesi sırasında partiyon ve/veya inaktivasyon, immünoafinite kromatografisi, Q-sepharose kolon kromatografisi ve liyofilizasyon gibi işlemlerin bir kombinasyonu ile sağlanmıştır.

**Tablo 1**  
**Monarc –M™'in üretimi Sırasında *In Vitro* Virüs Kleransı**

Değerlendirilen İşlem Basamağı	Virüs Klerans log <sub>10</sub>				
	Lipid-zarflı			Non-Lipid zarflı	
	HIV-1	BVD	PRV	PPV	HAV
Çözücü/Deterjan Muamelesi	10.3	3.8	4.3	*	*
İmmünoafinite Kromatografisi	NA**	NA**	NA**	4.2	5.3
Q-Sepharose Kolon Kromatografisi	N.T.†	2.3	1.1	1.4	< 0.9‡
Liyofilizasyon	N.T.†	N.T.†	N.T.†	N.T.†	1.9
Kümülatif Toplam log <sub>10</sub>	10.3	6.1	5.4	5.6	7.2

\* Çözücü/Deterjan Muamelesi sadece lipid-zarflı virüsleri inaktive eder. PPV ve HAV, non-lipid zarflı virüslerdir.

\*\* Başlangıç materyalinde çözücü/deterjan bulunması nedeniyle lipid-zarflı virüsler için uygulanmaz.

† Test edilmemiştir.

‡ Kümülatif toplama dahil edilmeyen değer.

Monarc-M™, daha önce Antihemofilik Faktör (Human) ile tedavi edilmemiş 11 hastaya uygulanmıştır. Bu hastalar üç ila dokuz aylık değerlendirme sonunda hiçbir hepatit veya HIV enfeksiyon belirtisi göstermemişlerdir.

Antihemofilik Faktör (Human) uygulanan ve üç ila altı ay süre ile izlenen 25 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, fare proteinine karşı herhangi bir antikor belirtisi göstermemiştir. Klinik çalışmalar sırasında 1000'den fazla Antihemofilik Faktör (Human) infüzyonu hiçbir önemli reaksiyon olmadan uygulanmıştır. Rapor edilen olaylar içinde herbiri tek vaka olmak üzere göğüs sıkışması, dalgalılık ve baş dönmesi yer almaktadır ve bir hasta her infüzyondan sonra ağızda olağan dışı bir tat rapor etmiştir.

## ENDİKASYONLARI

Monarc-M™, hemofili A (klasik hemofili) vakalarında görülen kanamaların önlenmesinde ve kontrol altına alınmasında endikedir.

Monarc-M™, beher mL için 10 Bethesda Ünitesini geçmeyecek şekilde kazanılmış Faktör VIII inhibitörü olan hastalarda anlamlı bir terapötik yarar sağlayabilir. Ancak, bu tür kullanımlarda dozaj, dolaşımdaki AHF seviyesi sık sık yapılacak laboratuvar tayinleri ile kontrol edilmelidir.

Monarc-M™, von Willebrand hastalığında endike değildir.

## KONTRENDİKASYONLARI

Fare proteinine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde Monarc-M™ kullanımı kontrendikedir.

## UYARILAR / ÖNLEMLER

Monarc-M™, insan plazmasından üretilmiştir. İnsan plazmasından üretilen ürünler virüsler gibi hastalıklara neden olabilecek enfeksiyon ajanları içerebilir. Bu ürünlerin bir enfeksiyon ajanını taşıma riski, plazma donörlerinin önceden belirli virüslere maruziyetleri yönünden taranmalarıyla, belirli virüs enfeksiyonlarının bulunup bulunmadığına ilişkin testlerin yapılmasıyla ve belirli virüslerin inaktive edilmesi ve/veya uzaklaştırılmasıyla azaltılmıştır. Bu önlemlere rağmen, bu ürünler yine de potansiyel olarak hastalık taşıyabilirler. İnsan kanından yapılmış olması nedeniyle bu ürün, virüsler gibi ve teorik olarak Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJD) ajanı gibi enfeksiyon ajanlarını bulaştırma riski taşıyabilir. Doktor tarafından muhtemelen bu ürünle bulaşmış olabileceği düşünülen bütün enfeksiyonlar, doktor veya diğer sağlık personeli tarafından Türkiye'de ruhsat sahibi olan Cankat İlaç'a 0312 287 33 01 numaralı telefonla rapor edilmelidir. Doktor, hasta ile bu ürünün yararları ve risklerini tartışmalıdır.

Kan veya plazma ürünleri infüzyonu yapılan bireylerde; özellikle non-A, non-B hepatit olmak üzere bazı viral enfeksiyon belirtileri ve/veya semptomları gelişebilir. Ancak Klinik Farmakoloji bölümünde de belirtildiği gibi, Antihemofilik Faktör (Human) uygulanan bu tür hastaların bir grubu üç ile dokuz ay arasında değişen gözlemler süresince non-A, non-B hepatit belirti veya semptomları göstermemiştir.

Bu ürünün ambalajlanmasında kullanılan belirli bileşenler doğal lastik kauçuğu içerir.

Monarc-M™ uygulaması başlamadan önce, pıhtılaşma bozukluğunun Faktör VIII eksikliğinden ortaya çıktığının tanımlanması zorunludur. Diğer yetmezliklerin tedavisinde bu üründen bir yarar beklenemez.

Monarc-M™ üretim yöntemi, kan grubuna özgü antikorların son ürünlerdeki varlığını önemli ölçüde azaltmaktadır.

## **Fare Proteinine Karşı Antikor Oluşumu**

Hiçbir duyarlılık reaksiyonu görülmemiş olmasına rağmen, Monarc-M™'in eser miktarda fare proteini (0.1 ng / AHF aktivite biriminden daha az) içermesi nedeniyle, bu ürünle tedavi edilen hastaların fare proteinine karşı duyarlılık geliştirmesi olasılığı mevcuttur.

Monarc-M™ uygulamasından önce ve uygulama sırasında nabız sayısı kontrol edilmelidir. Eğer nabızda önemli bir artış olursa, uygulama hızının düşürülmesi veya geçici olarak enjeksiyonun durdurulması ile genel olarak semptomların hemen kaybolması sağlanır.

## **Hasta İçin Bilgiler**

Parvovirüs B19 veya hepatit A gibi bazı virüslerin bertaraf edilmeleri veya inaktivasyonları özellikle zordur. Parvovirüs B19 çok ciddi olarak gebe kadınları veya immün cevabı azalmış (immune-compromised) olan bireyleri etkiler. Parvovirüs B19 enfeksiyonu semptomları ateş, sersemlik hali, titreme ve burun akıntısını takiben yaklaşık iki hafta sonra döküntü ve eklem ağrısıdır. Hepatit A belirtileri ise, birkaç günden haftalara varan sürede iştahsızlık, yorgunluk ve düşük derecede ateşi takibeden bulantı, kusma ve karın ağrısıdır. Koyu renk idrar ve ciltte sarılık da yaygın semptomlardır. Bu tür semptomların görülmesi durumunda hastalar doktora danışmaları hususunda teşvik edilmelidir.

Hastalar, bölgesel ve genel ürtiker, göğüs sıkışması, hırıltılı solunum, tansiyon düşüklüğü ve anafaksi gibi aşırı duyarlılığın erken belirtileri hakkında bilgilendirilmeli ve bu semptomların oluşması halinde ürünün kullanımını keserek doktora danışmaları önerilmelidir.

## **Laboratuvar testleri**

Dozajın 'Önerilen Dozaj Şeması' tablosundaki şekilde hesaplanarak tahmin edilebilmesine rağmen, mümkün olan her durumda, yeterli AHF seviyesine ulaşıldığından ve bu seviyenin idame ettirildiğinden emin olmak için hasta plazmasında uygun laboratuvar testlerinin yapılması kuvvetle önerilir.

Eğer hastanın plazmasındaki AHF içeriği beklenen seviyeye ulaşmaz ise veya görünürde yeterli doz uygulanmasına rağmen kanama kontrol altına alınamazsa, inhibitör varlığından şüphe edilmelidir. Uygun laboratuvar işlemleriyle inhibitör varlığı gösterilebilir ve beher mL plazma ile veya tahmin edilen total plazma hacmi ile nötralize edilen AHF ünitesi cinsinden miktarı belirlenebilir. Eğer inhibitör düşük seviyelerde ise (örnek olarak, <10 Bethesda Ünitesi/mL gibi), inhibitörü nötralize etmek için yeterli AHF ünitesi uygulanmasından sonra, ilave olarak verilen AHF üniteleri istenilen sonucun elde edilmesini sağlayacaktır.

## **Gebelikte kullanım**

**Gebelik Kategorisi C.** Hayvan üreme çalışmaları Monarc-M™ ile yapılmamıştır. Monarc-M™'in gebe bir kadına verilmesi durumunda fötusa bir zarar verip vermeyeceği veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. Monarc-M™, gebe kadınlara açıkça gerekli olduğu durumlarda verilmelidir.

## YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER

Monarc-M™ preparatlarının kullanımına bağlı olarak allerjik reaksiyonlar görülebilir. “Hasta İçin Bilgiler” bölümüne bakınız.

Monarc-M™ içinde en yüksek konsantrasyonda bulunan protein Albumin (Human)’dir. Bulantı, ateş, titreme, veya ürtiker gibi vakalar rapor edilmesine karşın albuminden kaynaklanan reaksiyonlar son derece nadirdir.

**BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.**

## KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU

Her Monarc-M™ flakonu etiketi üzerinde, içerdiği AHF aktivitesi IU cinsinden verilmiştir. Bu potens bildirimini Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Standardına uygun olarak yapılmaktadır.

Monarc-M™’in yüksek saflıkta olması nedeniyle, tam bir potens ölçümü yapılmasının güçleştiği düşünülmektedir. Deneyler, tam aktivite düzeylerinin elde edilebilmesi için böyle bir potens tayininin, plastik test tüpleri, pipetleri ve normal düzeylerde von Willebrand Faktörü içeren substrat kullanılarak yapılması gerektiğini göstermiştir.

Plazmada IU/dL veya normalin % (yüzde) cinsinden bildirilen *in vivo* maksimum AHF düzeyi, vücut ağırlığının beher kg’ı için verilen (IU/kg) dozun iki ile çarpılması ile hesaplanır.

Örnek:

- (1) 70 kg ağırlığındaki bir hastaya 1750 IU AHF ‘lik bir doz, örnek olarak, 25 IU/kg (1750/70) uygulandığında, infüzyon sonrası AHF artışı  $25 \times 2 = 50$  IU/dL (normal’in %50’si) olarak beklenmelidir.
- (2) 40 kg ağırlığında bir çocuk için %70’lik bir pik düzeyi gereklidir. Bu durumda doz  $70 / 2 \times 40 = 1400$  IU olacaktır.

### Preparatın hazırlanması: Aseptik teknik kullanılır.

1. Monarc-M™ (kuru konsantrat) ve Enjeksiyon için Steril Su, USP (dilüent) oda sıcaklığına getirilir.
2. Lastik tıpların orta kısımlarını açığa çıkarmak için konsantrat ve dilüent şişelerinin kapuşonları çıkarılır.
3. Tıplar jermisid çözelti ile temizlenir.
4. Çift uçlu iğnenin bir ucundan koruyucu kılıf çıkarılır ve açığa çıkan iğne dilüentin tıpasına batırılır.
5. Çift uçlu iğnenin diğer ucundan koruyucu kılıf çıkarılır. Dilüent şişesi dik durumdaki Monarc-M™ şişesinin üzerine başaşağı çevrilir ve iğnenin serbest ucu hızla Monarc-M™ şişesinin

tıpasının ortasına batırılır. Monarc-M™ içindeki vakum, dilüentin çekilmesini sağlayacaktır.

6. Dilüent şişesinin tıpasından iğne çıkarılarak önce iki şişe birbirinden ayrılır, sonra Monarc-M™ şişesindeki iğne çıkarılır. Bütün materyal çözününceye kadar hafifçe karıştırılır. Monarc-M™'in tamamen çözüldüğünden emin olunmalıdır, aksi takdirde etkin madde filtre tarafından tutulacaktır.

NOT: Hazırlandıktan sonra buz dolabına konulmaz. Hazırlama sonrası en kısa zamanda infüzyona başlanması önerilir. Dilüent ile hazırlanan çözelti en fazla 3 saat içinde uygulanmalıdır.

### **Uygulama: Aseptik Teknik kullanılır.**

Uygulama oda sıcaklığında yapılmalıdır.

Monarc-M™, kullanıma hazır hale getirildikten sonra en fazla 3 saat içinde uygulanmalıdır.

### **Intravenöz enjeksiyon**

Parenteral preparatlar, uygulamadan önce, çözeltinin ve kullanılan kabın izin vermesi durumunda, partiküler madde ve renk değişikliği açısından kontrol edilmelidir.

Bu ürünün plastik enjektör ile kullanılması önerilir. Bütün cam enjektörlerin pürüzlü cam yüzeyleri, bu tip çözeltiler ile yapışma eğilimi gösterirler.

1. Filtreli iğne tek kullanımlık enjektöre takılır ve enjektör içine hava dolması için piston geri çekilir.
2. İğne sulandırılarak hazırlanmış olan Monarc-M™ içine sokulur.
3. Şişenin içine hava enjekte edilir ve sonra sulandırılmış materyal enjektörün içine çekilir.
4. Filtre iğnesi enjektörden çıkarılır ve atılır; enjektöre uygun bir iğne takılır ve **Uygulama Hızı** bölümünde bildirildiği şekilde intravenöz olarak enjekte edilir.
5. Eğer hasta, bir şişe Monarc-M™'den daha fazla uygulanacaksa, her bir şişe için kullanılmamış ayrı bir filtreli iğne kullanılarak iki şişe içeriği aynı enjektöre çekilebilir. Bu uygulamayla Monarc-M™ kaybı daha azalır. Burada filtreli iğnelerin, sadece tek bir Monarc-M™ şişesi içeriğini filtre edecek özellikte olduğu dikkate alınmalıdır.

### **Uygulama Hızı**

Monarc-M™ preparatları, hiçbir önemli reaksiyon olmadan dakikada 10 mL hızla uygulanabilir. Monarc-M™ uygulamasından önce ve uygulama sırasında nabız sayısı tesbit edilmelidir. Eğer nabızda önemli bir artış olursa, uygulama hızının düşürülmesi veya geçici olarak enjeksiyonun durdurulması ile genel olarak belirtilerin hemen kaybolması sağlanır.

### Önerilen Dozaj Şeması

Dozajın, doktor tarafından belirlenmesi gereklidir. Rehber olarak aşağıdaki dozaj şemasından yararlanılabilir.

<b>KANAMALI DURUMLAR</b>		
<b>Kanama derecesi</b>	<b>İnfüzyon sonrası kanda gerekli olan pik AHF aktivitesi (% normal veya IU/dL plazma olarak)</b>	<b>İnfüzyon sıklığı</b>
Erken dönemde hemartroz veya adale kanaması veya ağız kanaması	20 - 40	Ağrı ile seyreden kanama dönemi düzelinceye veya iyileşme sağlanıncaya kadar 1-3 gün süre ile her 12-24 saatte bir infüzyona başlanır.
Daha yaygın hemartroz, adale kanaması veya hematom	30 – 60	Ağrı veya güçsüzlük düzelinceye kadar genelde 3 gün veya daha uzun süre ile her 12-24 saatte bir infüzyon tekrarlanır.
Kafa yaralanması, boğaz kanaması, şiddetli karın ağrısı gibi hayati tehlike gösteren kanamalar	60 – 100	Tehlike atlatılıncaya kadar her 8-24 saatte bir infüzyon tekrarlanır.
<b>CERRAHİ GİRİŞİMLER</b>		
<b>Cerrahi girişim tipi</b>		
Diş çekimi dahil olmak üzere küçük cerrahi girişimler	60 – 80	Vakaların % 70'inde bir saat içinde tek bir infüzyon ile birlikte ağızdan antifibrinolitik tedavi yeterlidir.
Büyük cerrahi girişimler	80 – 100 (ameliyat öncesi ve sonrası)	İyileşme durumuna bağlı olarak her 8-24 saatte bir infüzyon tekrarlanır.

Büyük cerrahi girişimlerde ve hayati tehlike gösteren kanama vakalarında, idame tedavisinin kontrolü özellikle önemlidir.

Dozajın yukarıdaki şekilde hesaplanarak tahmin edilebilmesine rağmen, mümkün olan her durumda, yeterli AHF seviyesine ulaşıldığından ve bu seviyenin idame ettirildiğinden emin olmak için hasta plazmasında uygun aralıklarla seri halinde AHF taylorleri de dahil olmak üzere uygun laboratuvar testlerinin yapılması kuvvetle önerilir.

### SAKLAMA ŞARTLARI

Monarc-M™, ambalajı üzerindeki son kullanma tarihine kadar buzdolabında (2°C - 8°C) ya da 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanabilir. Dilüent ampulünün zarar görmemesi için dondurmuyunuz.

Çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajı içinde saklayınız.

### TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ İÇERİĞİ

Her karton kutu içinde; 1 adet steril kuru toz içeren flakon ile birlikte 10 ml Enjeksiyonluk steril su, bir adet çift uçlu iğne ve bir adet filtre iğnesi, prospektüs bulunmaktadır.

**İTHALATÇI FİRMA ADI-ADRESİ**

CANKAT İlaç ve Tıbbi Hizmetler Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.  
Ziyabey Cad. 6. Sok. 4/5  
06520 Balgat-Ankara

**İTHALAT İZİN TARİHİ VE NO.**

Monarc-M™ 250.....

Monarc-M™ 500.....

Monarc-M™ 1000.....

Monarc-M™ 1700.....

**ÜRETİCİ ADI-ADRESİ**

Baxter Healthcare Corporation  
Hyland Immuno,  
Glendale, Ca 91203, USA Tarafından  
American Red Cross/UPS-SGS 8001  
Cane Run Road KY40258/USA için üretilmiştir.

**REÇETE İLE SATILIR.**