

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mononine, 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie:

1000 j.m. ludzkiego IX czynnika krzepnięcia (FIX).

Mononine zawiera około 100 j.m./ml czynnika IX po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań.

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

Wytwarzany z osocza ludzkich dawców.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Sód: około 66 mmol/l (1,5 mg/ml)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / infuzji.

Biały proszek i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

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.

Leczenie na żądanie

Obliczenie wymaganej dawki czynnika IX opiera się na doświadczeniach empirycznych dowodzących, że 1 j.m. czynnika IX na kg masy ciała podwyższa aktywność osoczowego 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.

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 1: Pojedyncze wstrzyknięcie dożylnie		
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

Profilaktyka

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.

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 osoczonego 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.

U pacjentów należy monitorować ewentualny rozwój przeciwciał przeciwko czynnikowi IX. Patrz też punkt 4.4.

Pacjenci uprzednio nie poddawani leczeniu

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Mononine u pacjentów uprzednio nie poddawanych leczeniu nie zostały jak dotąd potwierdzone.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci jest uzależnione od masy ciała. Ogólnie rzecz biorąc, należy postępować według tych samych zasad, co w przypadku dawkowania u osób dorosłych. Częstotliwość podawania powinna zależeć od klinicznej skuteczności leku u danego pacjenta.

Sposób podawania

Do stosowania dożylnego.

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

Pojedyncze dożylne wstrzyknięcie

Założyć wkłucie dożylnie używając załączonego zestawu do wkłuć dożylnych. Przyłączyć strzykawkę do końcówki luer zestawu.

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

Ciągła infuzja

Mononine powinien być odtwarzany wodą do wstrzykiwań w sposób opisany w punkcie 6.6. Po odtworzeniu Mononine może być podawany we wlewie ciągłym w stanie nierozcieńczonym przy użyciu pompy strzykawkowej.

Aktywność nierozcieńczonego, odtworzonego Mononine 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 1000 j.m. odtworzonego produktu Mononine:

Oczekiwana aktywność roztworu	10 j.m./ml	20 j.m./ml
Objętość odtworzonego Mononine	10,0 ml	10,0 ml
Potrzebna objętość zwykłej soli fizjologicznej	90,0 ml	40,0 ml
Otrzymane rozcieńczenie:	1:10	1:5

- Zalecane jest stosowanie toreb i drenów dożylnych z polichloroku 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 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, i są one ściśle obserwowane w okresie okołoperacyjnym.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu Mononine możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt 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.

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

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

Standardowa dawka Mononine wynosząca 2000 j.m. zawiera do 30,36 mg sodu. Należy wziąć to pod uwagę, będąc na diecie niskosodowej.

Inhibitory

Po wielokrotnym podawaniu produktów 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.

Choroba zakrzepowo-zatorowa

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 wobec ryzyka wystąpienia wymienionych powikłań.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów u których występują czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne z zastosowaniem czynnika IX może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych

Ryzyko występowania powikłań przy stosowaniu cewników

W przypadku konieczności użycia kaniuli do cewnikowania żył centralnych (ang. central venous access device, CVAD), należy rozważyć ryzyko związane z ich stosowaniem, takie jak miejscowe zakażenie, bakteriemia oraz zakrzepica w miejscu umieszczenia cewnika.

Bezpieczeństwo wirusowe

Zastosowano standardowe postępowanie zabezpieczające przed przenoszeniem zakażeń drogą produktów leczniczych otrzymanych z krwi lub osocza ludzkiego, do którego należą: selekcja dawców, badanie pojedynczych donacji i puli osocza na obecność markerów wirusowych i zastosowanie, w trakcie procesu wytwarzania, skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów. 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 nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych czynników zakaźnych.

Podjęte środki zabezpieczające są skuteczne w odniesieniu do otoczkowych wirusów, takich jak: jak ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz wirusów bezotoczkowych, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirus B 19.

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

Stanowczo zaleca się, aby przy każdym podaniu Mononine odnotować nazwę i serię produktu, w celu umożliwienia powiązania numeru serii produktu z pacjentem.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dla stosowania ciągłej infuzji u dzieci nie są dostępne, szczególnie w odniesieniu do potencjalnego tworzenia inhibitorów (patrz punkt 4.2).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przypadki interakcji produktów ludzkiego czynnika krzepnięcia IX z innymi produktami leczniczymi nie były zgłaszane.

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

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania nad płodnością u zwierząt po podaniu czynnika IX nie były prowadzone.

Ciąża i laktacja

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.

Płodność

Dane dotyczące wpływu na płodność nie są dostępne.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mononine nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Występowanie poniższych działań niepożądanych analizowano w oparciu o badania postmarketingowe oraz literaturę naukową.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (do których można zaliczyć obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i parzącego bólu w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, wysypkę, spadek ciśnienia tętniczego krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) występowały rzadko. W niektórych przypadkach wymienione reakcje prowadziły do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem) i powiązane były czasowo z powstawaniem inhibitorów czynnika IX (patrz też punkt 4.4).

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

U pacjentów z hemofilią B może 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.

Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów czynnika IX, zwłaszcza w przypadku produktów o niskim stopniu oczyszczenia. Użycie produktów o niskim stopniu oczyszczenia zawierających czynnik IX kojarzone z przypadkami wystąpienia zawału mięśnia sercowego, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej. Stosowanie wysokooczyszczonych produktów czynnika IX rzadko bywa związane z wystąpieniem tego rodzaju reakcji niepożądanych.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione w tabeli poniżej zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Działania niepożądane w zależności od częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zespół nerczycowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Epizody zakrzepowo-zatorowe	Nie znana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje alergiczne)	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja FIX	Bardzo rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

W trakcie trwania badań klinicznych u 2 z 51 (4%) nieleczonych uprzednio pacjentów (NLP) doszło do wytworzenia inhibitorów; u jednego z tych pacjentów było to związane z dwukrotnym wystąpieniem reakcji anafilaktoidalnej.

W celu uzyskania informacji dotyczących bezpieczeństwa wirusowego patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są porównywalne, jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Nie zgłaszano objawów przedawkowania ludzkiego IX czynnika krzepnięcia krwi.

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 sprzężonym 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 osoczu, 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.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Krótkotrwała infuzja produktu Mononine 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 badano również u 12 pacjentów (poddawanych planowanym zabiegiem chirurgicznym) przed zastosowaniem leczenia przy użyciu ciągłej infuzji Mononine.

Wskaźnik	Badania odzysku (n=38) Średnia (zakres)	Pacjenci poddawani planowanym zabiegom chirurgicznym (n=12) Średnia (zakres)
Odzysk przyrostowy (j.m./dl)	1,71 (0,85-4,66)	1,21 (0,83-1,60)

na j.m./kg)		
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)

+ Wystandaryzowane 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.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów młodszych niż 12 lat nie są dostępne.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ludzki IX czynnik krzepnięcia jest fizjologicznym składnikiem ludzkiego osocza i działa w ten sam sposób co endogenny czynnik IX. Badanie toksyczności pojedynczej dawki nie ma zastosowania, ponieważ 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. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna,
Mannitol,
Sodu chlorek,
HCl lub NaOH (w niewielkich ilościach, do ustalenia pH).

Dolączony rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, rozpuszczalnikami i rozcieńczalnikami, oprócz wymienionych w punkcie 6.1, i z wyjątkiem roztworu soli fizjologicznej.

6.3. Okres ważności

2 lata

Po rekonstytucji stabilność fizykochemiczna utrzymuje się w temperaturze $\leq 25^{\circ}\text{C}$ przez 24 godziny. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po rekonstytucji powinien być natychmiast wykorzystany.

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

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Nie zamrażać. Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności produkt leczniczy (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 użyć lub usunąć.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania bezpośrednie

1000 j.m. proszku oraz 10 ml rozpuszczalnika w fiolkach ze szkła typu I z korkami (guma chloro butylowa).

Dostępne opakowanie

Opakowanie z produktem w dawce 1000 j.m. zawiera:

- 1 fiolkę z proszkiem
- 1 fiolkę z wodą do wstrzykiwań po 10 ml
- 1 system do transferu 20/20 z filtrem

Zestaw do podawania (opakowanie wewnętrzne):

- 1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
- 1 zestaw do wkłucia
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 niejałowy plaster







6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości


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).

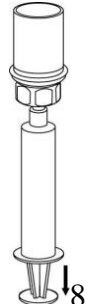

Rekonstytucja:

Doprowadzić rozpuszczalnik do temperatury pokojowej. Upewnić się, że nasadki z fiolek produktu leczniczego i rozpuszczalnika zostały usunięte, przetrzeć powierzchnię gumowych korków roztworem antyseptycznym, pozwolić by korki wyschły przed otwarciem opakowania Mix2Vial.

	<p>1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając folię zabezpieczającą. Nie wyjmować Mix2Vial z opakowania!</p>
	<p>2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z opakowania zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiolki z rozpuszczalnikiem i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki z rozpuszczalnikiem.</p>
	<p>3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć opakowanie pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie opakowanie, a nie cały zestaw Mix2Vial.</p>
	<p>4. Umieścić fiolkę z produktem na czystej i gładkiej powierzchni. Odwrócić do góry dnem fiolkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej łącznikiem Mix2Vial. Naciskając przezroczystą końcówkę z igłą pionowo w dół wbić w korek fiolki z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przetransferowany do fiolki z produktem.</p>
	<p>5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z produktem przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę po rozpuszczalniku także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części, przeciwnie do ruchu wskazówek zegara. Fiolkę po rozpuszczalniku wraz z niebieską końcówką zestawu Mix2Vial usunąć.</p>
	<p>6. Doprowadzić do pełnego rozpuszczenia produktu delikatnie poruszając ruchem obrotowym fiolkę z produktem z przyłączoną przezroczystą końcówką do zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.</p>

 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Nabrać powietrza do pustej sterylnej strzykawki. Trzymając fiolkę z produktem pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial, przekręcając zgodnie z ruchem wskazówek zegara. Wstrzyknąć powietrze do fiołki z produktem.</p>
--	--

Pobieranie i podawanie

 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>8. Przytrzymując tłok strzykawki odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok.</p>
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) i odłączyć przezroczystą końcówkę zestawu Mix2Vial od strzykawki, przekręcając przeciwnie do ruchu wskazówek zegara.</p>

Należy podawać natychmiast w powolnym wlewie lub wstrzyknięciu dożylnym (patrz punkt 4.2)

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

12467

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.10.2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.04.2009 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.08.2017