# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADVATE 1500 IU/5 mL IV Enjeksiyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

Steril

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

Oktokog alfa [İnsan koagülasyon faktör VIII (rDNA)]: Her bir flakon 1500 IU Oktokog alfa içermektedir. ADVATE rekonstitüsyon sonrası yaklaşık 300 IU/mL oktokog alfa içerir.

Preparatın gücü [Uluslararası Ünite (IU)] Avrupa Farmakopesi kromojenik ölçüm yöntemiyle belirlenmiştir. ADVATE'in spesifik etkinliği yaklaşık 4,000-10,000 IU/mg protein'dir.

Oktokog alfa [İnsan koagülasyon faktör VIII (rDNA)] 2332 amino asitli saf bir proteindir. Kobay over [Chinese hamster ovary (CHO)] hücrelerinde rekombinan DNA teknolojisiyle üretilmiştir. Hücre kültürleme, saflaştırmada ya da son formülasyon aşamasında herhangi bir (ekzojen) insan -veya hayvan- kaynaklı protein eklenmeksizin hazırlanmıştır.

**Yardımcı madde(ler):** Her bir flakonda 0.45 mmol (ya da 10 mg) sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon çözeltisi için toz ve çözücü.

Beyazdan, kirli beyaza değişen renkte gevrek toz.

Sulandırıldıktan sonra, çözelti berrak, renksiz, yabancı partiküller bulundurmaz ve pH'sı 6.7-7.3 arasındadır.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Hemofili A (konjenital faktör VIII eksikliği) hastalarında, kanamanın tedavisi ve profilaksisinde endikedir. ADVATE, farmakolojik olarak etkili miktarlarda von Willebrand Faktörü içermez ve bu nedenle von Willebrand hastalığında endike değildir.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

**Uygulama hemofili tedavisinde deneyimli doktor gözetimi altında ve anafilaksi durumunda derhal temin edilmesi mümkün resüsitasyon olanaklarıyla başlatılmalıdır.**

Pozoloji ve yerine koyma tedavi süresi faktör VIII eksikliğinin ciddiyetine, kanama yerine, büyüklüğüne ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Faktör VIII (F VIII) dozu, faktör VIII ürünleri için geçerli WHO standardına uygun olarak Uluslararası Birimlerde (IU) ifade edilmektedir. Plazmada Faktör VIII dozu yüzde (normal insan plazmasına göre) veya IU (plazmada faktör VIII için uluslararası standart) olarak ifade edilmektedir.

Bir IU faktör VIII aktivitesi bir ml normal insan plazmasındaki faktör VIII miktarına karşılık gelmektedir.

Kanadıkça tedavi

Gerekli faktör VIII dozunun hesaplaması bir kilo vücut ağırlığı başına 1 IU faktör VIII'ün plazma faktör VIII aktivitesini 2 IU/dL arttırdığı yönündeki gözlemsel bulguya dayanmaktadır. Doz aşağıdaki formüle göre belirlenir:

**Gerekli doz (IU) = vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör VIII artışı (%) x 0.5**

Aşağıdaki hemorajik olayların gerçekleşmesi durumunda, faktör VIII aktivitesi ilgili dönemde belirtilen plazma aktivitesi seviyesinin (normal seviyenin %'si veya IU/dl) altına düşmemelidir. Aşağıda sunulan Tablo 1, kanama episodları ve cerrahide dozaj belirlenmesinde kullanılabilir:

**Tablo 1** Kanama episodları ve cerrahide dozaj kılavuzu

| **Hemoraji derecesi / cerrahi prosedür tipi** | **Gerekli Faktör VIII seviyesi (% veya IU/dL)** | **Doz sıklığı (saat) / terapi süresi (gün)** |
|---|---|---|
| **Hemoraji** | | |
| Erken dönem hemartroz, kas içi kanama ya da ağız içi kanama | 20 – 40 | Ağrıyla beliren kanama episodu bitene veya iyileşme sağlanana kadar en az 1 gün boyunca her 12-24 saatte bir enjeksiyonları tekrar edin (6 yaşından küçük hastalar için 8-24 saatte bir) |
| Daha yaygın hemartroz, kas içi kanama ya da hematom | 30 – 60 | 3-4 gün veya daha uzun süre boyunca veya ağrı ve akut disabilite kaybolana kadar her 12-24 saatte bir enjeksiyonları tekrar edin (6 yaşından küçük hastalar için 8-24 saat). |
| Hayatı tehdit eden kanama | 60 – 100 | Tehlike ortadan kaybolana kadar her 8-24 saatte bir enjeksiyonları tekrar edin (6 yaşından küçük hastalar için 6-12 saat). |

| | | |
|---|---|---|
| **Cerrahi** | | |
| *Minör*<br>Diş çekimi dahil | 30 – 60 | En az bir gün boyunca, iyileşme sağlanana kadar her 24 saatte bir enjeksiyonları tekrar edin (6 yaşından küçük hastalar için 12-24 saat). |
| *Majör* | 80 – 100<br><br>(cerrahi işlem öncesi ve sonrası) | Yaranın yeterince iyileşmesi sağlanana kadar her 8-24 saatte bir enjeksiyonları tekrar edin (6 yaşından küçük hastalar için 6-24 saatte bir), sonra faktör VIII aktivitesini %30-%60 (IU/dl) seviyesinde korumak için 7 gün daha tedaviye devam edin. |

Uygulama dozu ve sıklığı her hastada alınan klinik yanıta göre düzenlenmelidir. Belirli koşullarda (örn. düşük titreli inhibitörü varlığı) formül kullanarak hesaplanandan daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir.

Tedavi esnasında uygulanacak dozun ve tekrarlanan enjeksiyonların sıklığının belirlenmesi için uygun plazma faktör VIII seviyelerinin tayin edilmesi önerilmektedir. Özellikle majör cerrahi müdahalelerde, plazma faktör VIII aktivite tayini ile yerine koyma tedavisinin tam takibi gerekmektedir. Farklı hastaların faktör VIII'e verdikleri yanıt yarılanma ömrü ve *in vivo* recovery seviyelerinin farklı olması yoluyla değişkenlik gösterebilir.

Profilaksi

Ağır Hemofili A hastalarında kanamalara karşı uzun süreli profilaksi için olağan dozlar 2-3 günlük aralıklarla vücut ağırlığı (kg) başına 20-40 IU faktör VIII'dir.

*Pediyatrik popülasyon*

ADVATE'in etkinlik ve emniyeti tüm pediatrik yaş gruplarında kanıtlanmıştır. Gereksinime göre tedavideki dozlar açısından pediyatrik hastalardaki dozlar, erişkinlerdekinden farklı değildir. Profilaksi için 6 yaşından küçük hastalarda, haftada 3-4 defa, vücut ağırlığı (kg) başına 20-50 IU faktör VIII önerilmektedir.

**Uygulama şekli:**

İntravenöz yoldan uygulanır. Sağlık hizmetleri profesyoneli olmayan bir kişi tarafından uygulanması için uygun eğitimin alınması gerekmektedir.

Uygulama hızı dakikada 10 mL'yi geçmeyecek şekilde hastanın rahat edeceği bir hızda olmalıdır.

Uygulamadan önce ürünün kullanıma hazır hale getirilmesine (çözülmesi) ilişkin talimatlar için bölüm 6.6.'ya bakınız.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/karaciğer yetmezliği:** Özel kullanımı yoktur**.**

**Pediyatrik popülasyon:** ADVATE'in çocuklarda uygulaması (intravenöz yoldan) yetişkinlerdeki uygulamadan farklı değildir. FVIII ürünlerinin sık infüzyonuna olanak vermek için Santral Venöz Kateter (SVK) kullanımı gerekli olabilir.

**Geriyatrik popülasyon:** Özel kullanımı yoktur.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

ADVATE, ürünün etkin maddesine, yardımcı maddelere ya da fare veya hamster proteinlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

ADVATE ile anafilaksi de dahil olmak üzere alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Ürün fare ve hamster proteini izleri içermektedir. Hastalara aşırı duyarlılığa ilişkin semptomların oluşması halinde ürün kullanımını derhal kesmeleri ve doktora başvurmaları önerilmelidir. Hastalar kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Anafilaktik şok durumunda şok tedavisine yönelik mevcut tıbbi standart tedaviler uygulanmalıdır.

İnhibitör Gelişimi

Faktör VIII'e karşı nötralizan antikorların (inhibitörler) oluşumu, hemofili A hastalarının tedavisinde bilinen bir komplikasyondur. Bu inhibitörler modifiye Bethesda testi kullanılarak bir mL plazmada Bethesda Ünitesi (BU) olarak ölçülen, faktör VIII'e karşı gelişen genellikle IgG tipi immün globulinlerdir. Faktör VIII'e karşı inhibitör gelişen hastalarda, yetersiz klinik yanıt ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda, özel bir hemofili merkeziyle temasa geçilmesi önerilmektedir. İnhibitör gelişim riski, faktör VIII maruziyetinin süresi (tedavinin ilk 20 günü içinde risk en yüksektir) ile diğer genetik ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Seyrek olarak inhibitör gelişimi ilk 100 maruziyet gününden sonra görülebilir.

İnhibitör öyküsü bulunan ve 100 günden uzun maruziyet süresi bulunan daha önceden tedavi almış (PTP) hastalarda bir faktör VIII ürününden diğerine geçiş sonrasında nükseden inhibitör (düşük titre) vakaları gözlenmiştir. Bu nedenle daha önce başka bir ürün kullanmış tüm hastaların, kullandığı faktör preparatı değiştirildikten sonra, inhibitör gelişimi açısından uygun klinik gözlemler ve laboratuvar testleriyle dikkatle izlenmesi önerilir.

Genel olarak koagülasyon faktörü VIII ile tedavi edilen tüm hastalar, inhibitör gelişimi açısından uygun klinik gözlemler ve laboratuvar testleriyle dikkatle izlenmelidir. Beklenen faktör VIII plazma aktivitesi düzeylerine ulaşılamazsa veya uygun doza rağmen kanama kontrol edilemiyorsa, faktör VIII inhibitörünün mevcut olup olmadığını belirlemek için testler yapılmalıdır. Yüksek düzeylerde inhibitör bulunan hastalarda faktör VIII yerine koyma tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Söz konusu hastalar tedavi için faktör VIII inhibitörlü hemofili hastalarının tedavisinde deneyimli doktorlara yönlendirilmelidir.

Kateter ile ilişkili komplikasyonlar

Uygulama için Santral Venöz Kateter (SVK) kullanılırsa, lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter bölgesinde trombozis dahil olmak üzere SVK ile ilişkili komplikasyon riskinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Yardımcı maddeler ile ilgili konular

Bu tıbbi ürün sulandırma sonrasında flakon başına 0.45 mmol sodyum (10 mg) içermektedir. Kontrollü sodyum diyetindeki hastalarda dikkate alınmalıdır.

Hastayla tıbbi ürünlerin parti numaraları arasındaki bağlantıyı devam ettirmek açısından, hastaya her ADVATE uygulanmasında ürünün adının ve parti numarasının kayıt altına alınması şiddetle tavsiye edilir.

*Pediyatrik popülasyon:*

Yukarıda sıralanan uyarı ve önlemler hem erişkinler, hem de çocuklar için gereklidir.

## 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ADVATE ile diğer tıbbi ürünlerin etkileşimi olup olmadığını araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

## 4.6. Gebelik ve Laktasyon

**Genel Tavsiye:**

Gebelik Kategorisi: C

Faktör VIII ile hayvan üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Hemofili A kadınlarda nadir görüldüğünden, gebelik ve emzirme döneminde faktör VIII kullanımına ilişkin deneyim de bulunmamaktadır. Bu nedenle faktör VIII preparatları gebelik ve laktasyon döneminde ancak çok gerekliyse kullanılmalıdır.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

**Gebelik Dönemi**

ADVATE'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ADVATE gerekli olmadıkça (başka bir tedavi seçeneği yoksa) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Laktasyon Dönemi**

Bu ilacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçtiği bilindiğinden emzirmekte olan annelerde ADVATE dikkatle kullanılmalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite**

ADVATE'in insanlarda üreme yeteneği / fertilite üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

*Güvenlilik profilinin özeti*

ADVATE ile yapılan klinik çalışmalar sırasında, en az bir defa ADVATE alan 418 hastada toplam 93 advers ilaç reaksiyonu (ADR) rapor edilmiştir. En sık görülen advers ilaç reaksiyonları faktör VIII'e karşı nötralizan antikor (inhibitör) gelişimi, baş ağrısı ve ateş olmuştur.

Seyrek olarak aşırı duyarlılık ya da alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, infüzyon yapılan bölgede yanma ve batma hissi, titreme, yüz ve boyunda kızarma, yaygın ürtiker, başağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, yerinde duramama, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum dahil) gözlenmiş ve bu vakaların bazıları şiddetli anafilaksiye (şok dahil) ilerlemiştir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkili fare ve/veya hamster proteinlerine karşı antikor gelişimi gözlenebilir.

Hemofili A hastalarında faktör VIII'e karşı nötralizan antikor (inhibitör) gelişimi görülebilir. Bu tür inhibitörlerin oluşması durumu klinik yanıtın yetersiz olmasıyla anlaşılmaktadır. Bu tür vakalarda, bu konuda uzmanlaşmış bir hemofili merkezi ile iletişim kurulmalıdır.

Aşağıda klinik çalışmalar ve spontan raporlamalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları verilmektedir. Advers ilaç reaksiyonları MeDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve tercih edilen terminoloji) göre listelenmiştir.

Advers etkilerin görülme sıklığı[(a)], aşağıdaki kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Enfeksiyon ve enfestasyonlar:**

Yaygın olmayan: İnfluenza
Larenjit

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Faktör VIII inhibisyonu[c]

Yaygın olmayan: Lenfanjit

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar
Aşırı duyarlılık[c]

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi / sersemlik hali
Hafıza bozukluğu
Senkop
Tremor
Migren
Tat alma duyusunda bozulma

**Göz hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Gözde enflamasyon

**Kardiyak hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Çarpıntı

**Vasküler hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Hematom
Ateş basması
Solukluk

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Nefes darlığı

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın olmayan: İshal
Üst karın ağrısı
Bulantı
Kusma

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Kaşıntı
Döküntü
Hiperhidroz
Ürtiker

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:**

| | |
|---|---|
| Yaygın: | Yüksek ateş |
| Yaygın olmayan: | Periferik ödem<br>Göğüs ağrısı<br>Göğüste rahatsızlık hissi<br>Titreme<br>Anormal hissetme<br>Damar giriş yerinde hematom |
| Bilinmiyor: | Yorgunluk<br>Enjeksiyon yerinde reaksiyon<br>Halsizlik |

**Araştırmalar:**

| | |
|---|---|
| Yaygın olmayan: | Monosit sayısında yükselme<br>Koagülasyon faktör VIII seviyesinde azalma[(b)]<br>Hematokrit azalması<br>Laboratuar testinde anormallik |

**Yaralanma, zehirlenme ve prosedür ile ilgili komplikasyonlar:**

| | |
|---|---|
| Yaygın olmayan: | Prosedür sonrası komplikasyon<br>Prosedür sonrası hemoraji<br>Prosedür bölgesinde reaksiyon |

(a) Sıklıklar ADVATE alan toplam hasta sayısına 418) göre hesaplanmıştır.
(b) Bir hastada cerrahi müdahale sonrasında (postoperatif 10 ile 14'üncü günler arası) sürekli ADVATE infüzyonu sırasında koagülasyon faktör VIII düzeylerinde beklenmeyen bir düşüş yaşanmıştır. Bu dönem boyunca her zaman hemostaz korunmuştur ve operasyon sonrası15'inci güne kadar hem plazma faktör VIII düzeyleri hem de klerens oranları uygun düzeylere dönmüştür. Sürekli infüzyonun tamamlanmasından sonra ve çalışmanın sonunda gerçekleştirilen faktör VIII inhibitör analizleri negatif bulunmuştur.
(c) Bu advers ilaç reaksiyonları aşağıda açıklanmaktadır.

*Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması*

*İnhibitör Gelişimi*

Daha önceden tedavi almış ve daha önceden tedavi görmemiş hastalarda inhibitör gelişimi bildirilmiştir. Ayrıntılar için bkz. Bölüm 5.1 (Farmakodinamik özellikler) ve Bölüm 4.4 (Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

*Üretim süreci artıklarına özel advers ilaç reaksiyonları*

Çin hamsteri over (CHO) hücre proteini antikoru açısından değerlendirilen, tedavideki 229 hasta arasından 3'ünde lineer regresyon analizi ile titrelerde istatistiki açıdan anlamlı bir yükselme eğilimi görülmüş, 4'ünde ise sürekli tepe noktaları veya anlık yükselmeler görülmüştür. Bir hastada ise her iki belirti de görülmesine rağmen klinik semptomlar görülmemiştir. Murin IgG antikoru açısından değerlendirilen, tedavideki 229 hasta arasından 10'unda lineer regresyon analizi ile istatistiki açıdan anlamlı bir yükselme eğilimi görülmüş,

2'sinde ise kalıcı veya anlık yükselmeler görülmüştür. Bir hastada ise her iki belirti de görülmüştür. Bu hastalardan dördünde çalışma ürününe çok sayıda maruziyet arasında, ürtiker, kaşıntı, döküntü ve hafifçe artmış eozinofil sayıları şeklindeki izole olaylar rapor edilmiştir.

*Aşırı duyarlılık*

Anafilaksiyi de içeren alerjik tipte reaksiyonlar baş dönmesi/sersemlik hali, parestezi, döküntü kızarma, yüzde şişlik, ürtiker ve kaşıntı ile ortaya çıkmıştır.

*Pediyatrik popülasyon*

Bu popülasyonda gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, advers ilaç reaksiyonlarında daha önce tedavi almamış pediyatrik hastalardaki (PUP'lar) inhibitör gelişimi ve kateterle ilgili komplikasyonlar dışında yaşa özgü farklılıklar gözlenmemiştir.

*Kuşkulanılan advers reaksiyonların bildirimi*

Tıbbi ürünler ruhsatlandırılıp pazara verildikten sonra, kuşkulanılan advers reaksiyonların bildirimi önemlidir. Bu bildirimler tıbbi ürünün fayda/risk dengesinin izlenmesine olanak sağlayacaktır. Bu nedenle kuşkulandığınız herhangi advers reaksiyonu ulusal raporlama sistemi çerçevesinde bildirmeniz önemlidir.

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

Rekombinant koagülan faktör VIII ile aşırı doz semptomları rapor edilmemiştir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, kan koagülasyon faktör VIII

ATC Kodu: B02BD02

Faktör VIII/von Willebrand Faktör kompleksi farklı fizyolojik fonksiyonları bulunan iki molekülden (faktör VIII ve von Willebrand Faktör) oluşmaktadır. ADVATE insan plazmasında bulunan faktör VIII glikoproteine biyolojik olarak denk bir glikoprotein olan rekombinant koagülasyon faktör VIII (oktokog alfa) içermektedir.

Oktokog alfa moleküler ağırlığı yaklaşık 280 kD olan 2332 amino asitten meydana gelen bir glikoproteindir. Hemofili hastasına uygulandığında oktokog alfa hasta dolaşımında endojen von Willebrand Faktörüne bağlanmaktadır. Aktive VIII, aktive Faktör IX için bir kofaktör görevi görür ve Faktör X'un aktive Faktör X'a dönüştürülmesini hızlandırır. Aktive Faktör X protrombini trombine dönüştürmektedir. Sonrasında trombin fibrinojeni fibrine dönüştürmekte ve pıhtı oluşmaktadır. Hemofili A, X'e bağlı (cinsiyet kromozomuna bağlı) geçiş gösteren, faktör VIII düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak kanın pıhtılaşmasında bozulma ortaya çıkan herediter bir hastalıktır ve spontan olarak veya kaza ya da cerrahi sonrası travmanın bir sonucu olarak eklemler, kaslar ve iç organlarda yoğun kanama ile sonuçlanmaktadır. Replasman tedavisi ile Faktör VIII plazma seviyeleri artmakta, böylelikle faktör VIII eksikliğinin geçici olarak düzeltilmesi ve kanama eğiliminin düzeltilmesini sağlanmaktadır.

<u>İnhibitör gelişimi</u>

ADVATE'in immünijenitesi daha önceden tedavi almış hastalarda değerlendirilmiştir. Ağır hemofili A tanısı (faktör VIII < %1) konularak daha önceden faktör VIII konsantreleri uygulanmış (erişkinlerde ve büyük çocuklarda ≥ 150 gün, 6 yaşından küçük çocuklarda ≥ 50 gün) 233 pediyatrik ve erişkin hastada [pediyatrik hastalar (0 –16 yaş) ve erişkin hastalar (16 yaşından büyük)] ADVATE kullanılarak gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, hastalardan birinde 26 ADVATE maruziyet gününden sonra düşük titreli inhibitör (modifiye Bethesda ölçümüyle 2.4 BU) geliştiği bildirilmiştir. Bu hastanın çalışmadan çıkarılmasından sonra izlenmesinde inhibitör testleri negatifleşmiştir. Tüm çalışmalarda, daha önceden tedavi almış hastalarda medyan ADVATE maruziyet süresi, hasta başına başına 97.0 maruziyet günü (1-709 gün) olarak bildirilmiştir. Herhangi bir düzeydeki (düşük ya da yüksek) faktör VIII inhibitör gelişim insidansı toplamda %0.4 idi (233 hastada 1).

Kontrolsüz bir çalışma olan çalışma 060103'de daha önceden tedavi almamış 45 ağır hemofili A (faktör VIII < %1) hastasından en azından 25 gün faktör VIII maruziyeti olan 16'sında (%35.6) faktör VIII'e karşı inhibitör geliştiği bildirilmiştir: Bu hastalardan 7'sinde (%15.6) yüksek titreli ve biri aynı zamanda geçici inhibör olarak sınıflandırılan 9'unda düşük titreli inhibitör gelişimi görülmüştür. Bu çalışmada inhibitör gelişiminde risk faktörleri arasında beyaz ırktan olmama, ailede inhibitör gelişimi hikayesi olması ve faktör VIII'e ilk 20 gün maruziyet sırasında yüksek dozla yoğun tedavi uygulanması bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinin hiçbiri bulunmayan 20 hastada inhibitör gelişimi görülmemiştir.

İnhibitörlü hastalarda İmmün Tolerans İndüksiyonu (ITI) hakkında veriler toplanmıştır. PUP çalışması 060103'nın bir alt çalışması kapsamında, 11 hastadaki ITI tedavileri bildirilmiştir. ITI tedavisi gören (çalışma 060703) 30 gönüllünün dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir ve verilerin toplanmasına devam edilmektedir.

Çalışma 060201'da daha önce tedavi almış (PTP) 53 hastada iki uzun süreli profilaktik tedavi şeması karşılaştırılmıştır. Hastalardan 30'una standart bir profilaktik şema (her 48 ±6 saatte bir 20 - 40 IU/kg), 23'üne ise farmakokinetik verilere göre bireyselleştirilmiş bir şema (her 72 ± 6 saatte bir 20 ila 80 IU/kg) uygulanmıştı. Farmakokinetik verilere göre bireyselleştirilmiş (spesifik bir formüle göre) şema ile 72 saatte bir uygulanan dozlar arasında en düşük faktör VIII düzeylerini ≥%1 olarak tutabilmek hedeflenmiştir. Bu çalışmanın verileri kanama sıklığını azaltmak açısından her iki profilaktik doz şemasının kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir.

Avrupa İlaç Ajansı (The European Medicines Agency) ADVATE için, hemofili A (konjenital faktör VIII eksikliği) olan pediyatrik popülasyonun tüm alt kümeleri için ["hemofili A (konjenital faktör VIII eksikliği) olan ve faktör VIII'e inhibitör gelişmiş hastalarda İmmün Tolerans İndüksiyonu (ITI)" ve "hemofili A (konjenital faktör VIII eksikliği) hastalarında kanamaların tedavi ve profilaksisi"] çalışma yapılması zorunluluğundan gönüllü olarak vazgeçmiştir (pediyatrik kullanımı hakkında bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız).

## 5.2. Farmakokinetik Özellikler

ADVATE'in gerçekleştirilen farmakokinetik çalışmaların hepsi daha önce tedavi görmüş ağır ve orta şiddette hemofili A hastalarında gerçekleştirilmiştir (başlangıç faktör VIII seviyesi ≤ %2). Plazma örneklerinin analizi tek aşamalı pıhtılaşma analizi kullanılarak merkezi bir laboratuarda gerçekleştirilmiştir.

Farmakokinetik parametreler, her bir protokol için farmakokinetik analiz setinde yer alan ağır hemofili A'sı olan (başlangıç faktör VIII düzeyi <%1) 195 hastadan sağlanmıştır. Bu analizler için kategoriler, farmakokinetik analizin yapıldığı infüzyon sırasındaki yaştan yola çıkılarak şu şekildeydi: infantlar (1 ay - <2 yaş), çocuklar (2 - <5 yaş), büyük çocuklar (5 - <12 yaş), adölesanlar (12 - <18 yaş) ve erişkin hastalar (18 yaş ve üzeri).

**Tablo 3** Ağır (başlangıç faktör VIII seviyesi < %1) hemofili A'sı olan hastalarda ADVATE'in yaş gruplarına göre farmakokinetik parametrelerinin özeti

| **Parametre (ortalama ± standart sapma)** | **İnfantlar (n=5)** | **Çocuklar (n=30)** | **Büyük çocuklar (n=18)** | **Adölesanlar (n=33)** | **Erişkinler (n=109)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Toplam EAA (IU*·saat/dL) | 1362.1 ± 311.8 | 1180.0 ± 432.7 | 1506.6 ± 530.0 | 1317.1 ± 438.6 | 1538.5 ± 519.1 |
| Düzeltilmiş recovery (her bir IU/kg başına IU/dL)[a] | 2.2 ± 0.6 | 1.8 ± 0.4 | 2.0 ± 0.5 | 2.1 ± 0.6 | 2.2 ± 0.6 |
| Yarılanma süresi (saat) | 9.0 ± 1.5 | 9.6 ± 1.7 | 11.8 ± 3.8 | 12.1 ± 3.2 | 12.9 ± 4.3 |
| İnfüzyon sonrası maksimum plazma konsantrasyonu (IU/dL) | 110.5 ± 30.2 | 90.8 ± 19.1 | 100.5 ± 25.6 | 107.6 ± 27.6 | 111.3 ± 27.1 |
| Ortalama kalış süresi (saat) | 11.0 ± 2.8 | 12.0 ± 2.7 | 15.1 ± 4.7 | 15.0 ± 5.0 | 16.2 ± 6.1 |
| Sabit durumda dağılım hacmi (dL/kg) | 0.4 ± 0.1 | 0.5 ± 0.1 | 0.5 ± 0.2 | 0.6 ± 0.2 | 0.5 ± 0.2 |
| Klerens (mL/kg*saat) | 3.9 ± 0.9 | 4.8 ± 1.5 | 3.8 ± 1.5 | 4.1 ± 1.0 | 3.6 ± 1.2 |

[a] $C_{maks}$ (infüzyondan sonraki ölçümdeki maksimum faktör VIII düzeyi) ile başlangıçtaki faktör VIII düzeyi arasındaki farkın IU/kg şeklindeki doza bölünmesiyle hesaplanmıştır.

ADVATE'in pediyatrik popülasyondaki emniyet ve hemostatik etkinliği erişkin hastalardakiyle aynıdır. Düzeltilmiş recovery ve terminal yarılanma ömrü ($t_{½}$) küçük çocuklarda (6 yaşından küçük), erişkinlere kıyasla yaklaşık %20 daha düşüktür, bu durum küçük yaştaki hastalarda vücut ağırlığına göre plazma hacminin daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Daha önce tedavi almamış hastalarda ADVATE farmakokinetik verileri günümüzde mevcut değildir.

Emilim:

İntravenöz yoldan enjeksiyon sonrası değişik yaş gruplarında (infantlar, küçük ve büyük çocuklar, adölesanlar ve erişkinler) hastalar için plazmada elde edilen *in vivo* ilaç düzeylerinin (düzeltilmiş recovery) bir özeti yukarıdaki tabloda verilmiştir.

Dağılım:

ADVATE hemofili hastalarına uygulandığında, hastanın dolaşımındaki endojen von Willebrand Faktörüne bağlanır. Faktör VIII / von Willebrand Faktör kompleksi esas olarak intravasküler olarak dağılıma uğrar. İntravenöz yoldan enjeksiyon sonrası değişik yaş gruplarında (infantlar, küçük ve büyük çocuklar, adölesanlar ve erişkinler) hastalar için dağılım hacimlerinin bir özeti yukarıdaki tabloda verilmiştir.

Biyotransformasyon:

Uygulanabilir değil.

Eliminasyon:

Günümüzde Faktör VIII klerensinin, aralarında düşük dansiteli lipoprotein reseptör-ilişkili protein (LPR) ve heparin sülfat proteoglikanlarının (HSPGs) bulunduğu vasküler reseptörlerce, tam olarak bilinmeyen bazı mekanizmalarca yönetildiğine inanılmaktadır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Bilinmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Pediyatrik hastalar: **Bu popülasyonda ADVATE'in güvenliliği ve hemostatik etkililiği, erişkinlerdekine benzer. Çocuklarda düzeltilmiş *in vivo* elde edilen miktarları ve yarı ömürleri, erişkinlerdekinden %20 kadar düşük bulunmuştur.**

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler):

Bilinmemektedir.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, akut toksikoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, lokal toksisite ve genotoksisite konusunda yapılan çalışmalara dayanarak, klinik dışı veriler insana yönelik özel bir risk olmadığını göstermektedir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kuru toz

- Mannitol
- Sodyum klorür
- Histidin
- Trehaloz
- Kalsiyum klorür
- Trometamol
- Polisorbat 80
- Glutatyon (indirgenmiş)

Çözücü

- Steril enjeksiyonluk su

### 6.2. Geçimsizlikler

ADVATE ile gerçekleştirilen bir geçimsizlik çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle diğer ilaçlarla ve çözücülerle karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

Açılmamış kuru toz flakon

24 ay.

Sulandırıldıktan sonra

Kimyasal ve fiziksel geçerli stabilitesi 25°C'de 3 saat olduğunu göstermektedir. Mikrobiyolojik açıdan, ürün sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

**Buzdolabında saklayınız (2° ila 8 °C arasında). Dondurmayınız.**

Raf ömrü süresince, 6 ayı aşmayacak tek bir dönemde ürün oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) saklanabilir. Oda sıcaklığına çıkartıldığı tarih ürün ambalajı üzerine kaydedilmelidir.

**Oda sıcaklığında bekletilen ürün yeniden buzdolabına konulmamalıdır.**

Işıktan korumak için orijinal ambalajı içinde saklayınız.

Tıbbi ürün sulandırıldıktan sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutuda kuru toz içeren bir flakon, 5 mL'lik çözücü flakon (her iki flakon da klorobutil lastik tıpayla kapatılmış tip I camdır) ve sulandırma için bir cihaz (BAXJECT II) içerir.

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

ADVATE liyofilize ürünün 5 mL steril enjeksiyonluk su ile sulandırılması sonrası intravenöz olarak uygulanır. Sulandırma sonrasında çözelti berrak ve renksiz olmalıdır, yabancı partikül içermemelidir.

- Sulandırma için yalnız steril enjeksiyonluk su ve ambalajdan çıkan sulandırma cihazını kullanınız. Uygulama için luer enjektörü gereklidir.
- Sulandırdıktan sonra üç saat içinde kullanınız.
- Sulandırma sonrasında preparatı buzdolabına koymayınız.
- Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.
- Steril bariyer sistemi veya ambalajı hasar görmüş veya bozulma belirtileri gösteriyorsa BAXJECT II cihazını kullanmayınız.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

**Sulandırma:**

**Aseptik Teknik Kullanınız.**

1. Ürün buzdolabında saklanıyorsa, ADVATE toz ve çözücü flakonlarını buzdolabından çıkartınız ve oda sıcaklığına erişmelerini sağlayınız (15-25°C arasında).
2. Ellerinizi sabun ve ılık suyla iyice yıkayınız.
3. Toz ve çözücü flakonlarının kapaklarını açınız.
4. Tıpaları alkollü bezle temizleyiniz. Flakonları düz ve temiz bir yüzeye koyunuz.
5. Ambalajın içine dokunmadan kağıt filmi çıkartarak BAXJECT II cihazının ambalajını açınız (Şekil a). Cihazı ambalajdan çıkarmayınız. BAXJECT II cihazını, steril bariyer sistemi veya ambalajı hasar görmüş veya bozulma belirtileri gösteriyorsa kullanmayınız.
6. Ambalajı ters çeviriniz ve şeffaf plastik ucu çözücü içeren flakonun tıpasına uygulayınız. Ambalajı ucundan tutarak BAXJECT II cihazının ambalajını çıkartınız (Şekil b). Mavi kapağı BAXJECT II cihazından ayırmayınız.
7. Sulandırma için yalnız enjeksiyon için su ve ambalajdan çıkan sulandırma cihazını kullanınız. BAXJECT II çözücü flakonuna takılıyken, sistemi ters çevirerek çözücü flakon, cihazın üstünde kalacak şekilde tutunuz. Beyaz plastik ucu ADVATE kuru toz içeren flakonun tıpasına uygulayınız. Vakum sayesinde çözücü, ADVATE flakonuna çekilecektir (Şekil c).

8. Tüm malzeme çözülene kadar hafifçe karıştırınız. ADVATE'in tamamen çözüldüğünden emin olunuz, aksi takdirde sulandırılmış çözeltinin tamamı cihazın filtresinden geçemez. Ürün hızlıca çözünmektedir (genellikle 1 dakikadan az sürede). Sulandırma sonrasında çözelti berrak, renksiz ve yabancı partiküllerden arınmış olmalıdır.

**Şekil a** **Şekil b** **Şekil c**

**Uygulama:**

**Aseptik Teknik Kullanınız.**

Parenteral tıbbi ürünler, çözelti ve ambalajının uygun olduğu durumlarda, uygulama öncesinde partikül madde açısından incelenmelidir. Yalnız berrak ve renksiz olan çözeltiler kullanılmalıdır.

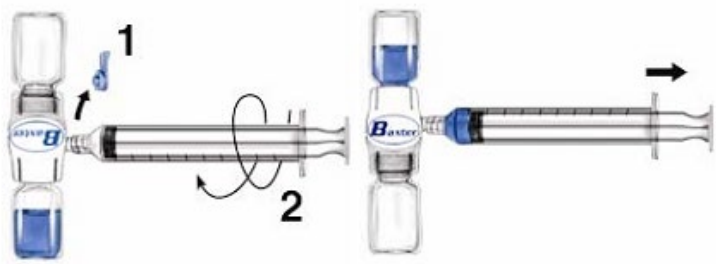
1. Mavi kapağı BAXJECT II cihazından ayırınız. ENJEKTÖRE HAVA ÇEKMEYİNİZ. Enjektörü BAXJECT II cihazına bağlayınız (Şekil d).

2. Sistemi ters çeviriniz (sulandırılmış çözeltinin bulunduğu flakon üstte olmalıdır). Pistonu yavaşça geri çekerek enjektöre sulandırılmış çözeltiyi çekiniz (Şekil e).

3. Enjektörü ayırınız.

4. Enjektöre kelebek iğne takınız. İntravenöz olarak enjekte ediniz. Çözelti hastanın konfor seviyesine göre, dakikada 10 mL'lik miktarları geçmeyecek şekilde, yavaşça uygulanmalıdır. ADVATE uygulaması öncesinde ve sonrasında nabız ölçülmelidir. Önemli bir artış meydana gelirse uygulama hızının düşürülmesi veya enjeksiyona geçici olarak ara verilmesi genellikle semptomların hızlıca giderilmesini sağlamaktadır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

**Şekil d** **Şekil e**



## 7. RUHSAT SAHİBİ

~~Eczacıbaşı Shire Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.~~ Takeda Farma Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. Levent/İstanbul

## 8. RUHSAT NUMARASI

2016/236

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 06.04.2016

Son ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

07.02.2017