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 2000 IU/5 mL IV enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Oktokog alfa [İnsan koagülasyon faktör VIII (rDNA)]: Her bir flakon 2000 IU Oktokog alfa içermektedir. ADVATE rekonstitüsyon sonrası yaklaşık 400 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):

Bu tıbbi ürün 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 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 (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 etkililiği ve güvenliliği 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

Takip edilebilirlik

Biyolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

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

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.

İnhibitörler

Faktör VIII'e karşı nötralize edici antikor (inhibitörler) oluşumu, hemofili A hastalarının tedavisinde bilinen bir komplikasyondur. Bu inhibitörler genellikle faktör VIII prokoagülan aktiviteye yönelik olan IgG immünoglobülinleridir ve modifiye tetkik kullanılarak her ml plazmada Bethesda Ünitesi (BU) olarak ölçülür. İnhibitör gelişme riski, faktör VIII'e maruziyetin yanı sıra hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve bu risk ilk 50 maruziyet gününde en yüksek seviyededir; ancak risk yaygın görülmemesine rağmen yaşam boyu devam eder.

İnhibitör gelişiminin klinik önemi inhibitör titresine bağlı olacaktır; düşük titrenin teşkil ettiği yetersiz klinik yanıt riski, yüksek titreli inhibitörlere kıyasla daha az olacaktır.

Genel olarak, koagülasyon faktörü VIII ürünleri ile tedavi edilen tüm hastalar, uygun klinik gözlem ve laboratuvar testleri ile inhibitörlerin gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Eğer beklenen faktör VIII aktivitesinin plazma düzeylerine ulaşılamazsa veya yeterli doz ile kanama kontrol altına alınamazsa faktör VIII inhibitörü varlığı açısından test yapılmalıdır.

İnhibitör düzeyleri yüksek olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. Böyle hastaların tedavisi hemofili ve faktör VIII inhibitörleri tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yönlendirilmelidir.

Kateter ile ilişkili komplikasyonlar

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

Yardımcı maddeler ile ilgili konular

Bu tıbbi ürün her flakonda 10 mg sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu miktar, bir yetişkin için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alımının %0.5'ine eşdeğerdir.

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 ancak çok gerekliyse 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.

Aşırı duyarlılık ya da alerjik reaksiyonlar (bunlar arasında anjiyoödem, infüzyon bölgesinde yanma ve batma, titreme, sıcak basması, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, kan basıncında düşme, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum yer alabilir) nadiren gözlenmiştir ve bazı olgularda şiddetli anafilaksiye kadar ilerleyebilir (şok dahil).

İlgili aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla birlikte fare, sığır ve/veya hamster proteinine karşı antikor gelişimi çok nadiren gözlenmiştir.

ADVATE de dahil olmak üzere faktör VIII ile tedavi edilmiş hemofili A hastalarında nötralize edici antikorlar (İnhibitörler) gelişebilir. (Bkz. Bölüm 5.1.) Bu tür inhibitörler oluşursa, durum, yetersiz klinik yanıt şeklinde kendini gösterebilir. Bu gibi durumlarda uzman hemofili merkezleriyle bağlantı kurulması önerilmektedir.

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:

Çok yaygın: Faktör VIII inhibisyonu (HTGH)[d]

Yaygın olmayan: Faktör VIII inhibisyonu (TGH)[d]
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
Göğüs ağrısı
Göğüste rahatsızlık hissi
Titreme
Anormal hissetme
Damar giriş yerinde hematom

Bilinmiyor: Yorgunluk
Enjeksiyon yerinde reaksiyon
Halsizlik

Araştırmalar:

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

Yaralanma, zehirlenme ve prosedür ile ilgili komplikasyonlar:

Yaygın olmayan: Prosedür sonrası komplikasyon
Prosedür sonrası hemoraji
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 sonrası 15. 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.
(d) Sıklık, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı, tüm FVIII ürünleriyle ilgili çalışmalara dayanmaktadır.

HTGH (Daha önce hiç tedavi görmemiş hastalar) TGH (Daha önce tedavi görmüş hastalar)

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Üretim süreci artıklarına özel advers ilaç reaksiyonları

Çin hamsteri over (CHO) hücre proteini antikoru açısından değerlendirilen, tedavideki 229 hasta arasından 3'ünde 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 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.

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>

Şiddetli ila orta şiddetli hemofili A (FVIII ≤%2) teşhisi konan daha önceden faktör VIII konsantreleri uygulanmış (yetişkinlerde ve büyük çocuklarda minimum 150 maruziyet günü, 6 yaşından küçük çocuklarda 50 maruziyet günü) toplam 276 hasta çalışmalara katılmıştır. Bu hastalardan birinde, Faktör VIII inhibitörü belirtisi görülmüştür ve 26 maruziyet gününden sonra düşük titreli inhibitör (modifiye Bethesda ölçümüyle 2,0 BU) geliştiği bildirilmiştir. Bu hastanın çalışmadan çıkarılmasından sonra takip eden inhibitör testleri negatifleşmiştir.

Tüm çalışmalarda, daha önceden tedavi almış hastalarda medyan ADVATE maruziyet süresi, hasta başına 97 maruziyet günü (1-709 gün) olarak bildirilmiştir. Herhangi bir FVIII inhibitörü gelişiminin (düşük veya yüksek) genel insidansı ve %95 güven aralığı, daha önce tedavi görmüş 276 hastaya göre %0,36 (276'nın 1'i), %95 güven aralığı: %0,009 ila %2,002 idi. Düşük titre ve genel titre (düşük ve yüksek) için olay sonuçları aynı olmuştur. FVIII inhibitörü gelişiminin yüksek titre insidansı ve %95 güven aralığı %0,00 (276'nın 0'ı), %95 güven aralığı: %0,00 ila 1,328 idi.

Ek olarak, daha önce tedavi görmemiş 55 hastadan 16'sında FVIII inhibitörleri gelişmiştir: 7 hastada yüksek titreli inhibitörler gelişmiştir ve 9 hastada düşük titreli inhibitörler gelişmiştir, bunlardan 1'i de geçici inhibitör olarak sınıflandırılmıştır.

İnhibitörlü hastalarda İmmün Tolerans İndüksiyonu (ITI) hakkında veriler toplanmıştır. PUP (daha önce tedavi almamış hastalar) çalışması 060103'nın bir alt çalışması kapsamında, 11 hastadaki ITI tedavileri bildirilmiştir. ITI tedavisi gören (çalışma 060703) 30 gönüllünün dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Girişimsel olmayan prospektif kayıt çalışmasına göre (PASS-INT-004), 36'sı ITI tedavisini tamamlamış 44 pediatrik ve yetişkin gönüllüde ITI bildirilmiştir. Veriler, immun tolerans elde edilebileceğini göstermektedir.

Çalışma 060201'da (PTP) 53 hastada iki uzun süreli profilaktik tedavi şeması karşılaştırılmıştır, standart bir profilaktik doz rejimiyle 48 ±6 saatte bir 20 - 40 IU/kg n=30) bireyselleştirilmiş farmakokinetik rehberli bir doz rejimi (her 72 ± 6 saatlik aralıklarla vücut ağırlığı kilogramı başına 20 ila 80 IU faktör VIII aralığında, n=23). 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

Genel 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 2 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 ± 432,7	1506,6 ± 530	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 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Yarılanma süresi (saat)	9 ± 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 ± 2,8	12 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15 ± 5	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	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 saklanmalıdır (2° ila 8 °C arasında). Dondurulmamalıdır.

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

Oda sıcaklığında bekletilen ürün yeniden buzdolabına konulmamalıdır.

Kapalı blisteri ışıktan korumak için orijinal ambalajı içinde saklayınız.

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Toz flakon klorobütil, 5 mL çözücü içeren flakon klorobütil veya bromobütil lastik tıpalar ile kapatılmış Tip- I camdır. Ürün aşağıdaki şekilde sağlanmaktadır:

BAXJECT III sistemi: Her bir ambalaj, kapalı bir blisterde bir kullanıma hazır BAXJECT III sistemi (sulandırma için sistem ile önceden birleştirilmiş toz flakonu ve 5 mL çözücü içeren flakon) uygulama seti kapsamında kelebek iğneli infüzyon seti ve tek kullanımlık enjektör içerir.

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

ADVATE liyofilize ürünün sulandırılması sonrası intravenöz olarak uygulanır. Sulandırma sonrasında çözelti berrak ve renksiz olmalıdır, yabancı partikül içermemelidir.

- 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 Yönetmeliği" 'ne uygun olarak imha edilmelidir.

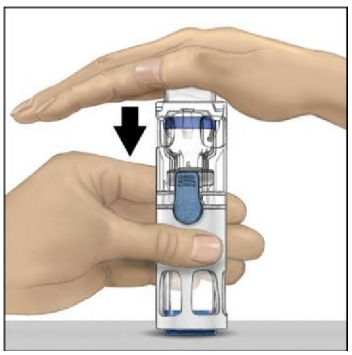
BAXJECT III Sistemiyle Sulandırma:

- Kapak blister üzerinde tamamen kapatılmamışsa kullanmayınız.

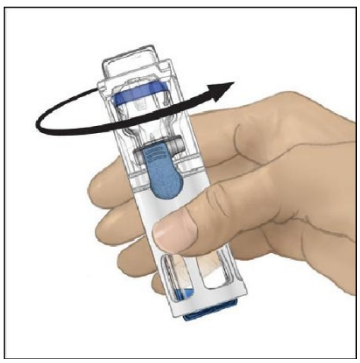
1. Ürün hala buzdolabında saklanıyorsa, kapalı blisteri (sulandırmak için sistemle önceden monte edilmiş toz ve çözücü flakonları içerir) buzdolabından alınız ve oda sıcaklığına (15°C ile 25°C arasında) ulaşmasını sağlayınız.
2. Ellerinizi sabun ve ılık su kullanarak iyice yıkayınız.
3. Etiketi soyarak ADVATE ambalajını açınız. BAXJECT III sistemini blisterden çıkarınız.
4. ADVATE'i seyreltici flakonu üstte olacak şekilde düz bir yüzeye yerleştiriniz (Şekil 1). Seyreltici flakonunun mavi bir şeridi vardır. Mavi kapağı daha sonraki bir adımda talimat verilinceye kadar çıkarmayınız.
5. Bir eliniz BAXJECT III sistemindeki ADVATE'i tutarken, sistem tamamen çökene ve seyreltici ADVATE flakonunun içine akana kadar seyreltici flakonun üzerine diğer elinizle sıkıca bastırınız (Şekil 2). Aktarım tamamlanana kadar sistemi eğmeyiniz.
6. Seyreltici aktarımının tamamlandığını doğrulayınız. Tüm materyal çözünene kadar yavaşça döndürünüz. ADVATE tozunun tamamen çözündüğünden emin olunuz, aksi halde sulandırılan çözeltilerin tümü cihaz filtresinden geçmeyecektir. Ürün hızlı bir şekilde çözünür (genellikle 1 dakikadan az). Sulandırıldıktan sonra çözelti berrak, renksiz ve partikül içermiyor olmalıdır.

Şekil 1

Şekil 2



Şekil 3



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 III cihazından ayırınız. ENJEKTÖRE HAVA ÇEKMEYİNİZ. Enjektörü /BAXJECT III cihazına bağlayınız.

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

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).

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Levent-Şişli/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2016/258

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 12.04.2016

Son ruhsat yenileme tarihi: 03.03.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

29.11.2022