

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

KOGENATE® FS 250 I.U. IV Enjeksiyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

(Rekombinant Antihemofilik Faktör VIII)

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rekombinant pıhtılaşma faktörü VIII, 250 I.U. /flakon

INN ismi: Oktokog alfa

Oktokog alfa proteini (rFVIII), rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen steril, stabil, saflaştırılmış, nonpirojenik ve kurutulmuş bir derişik maddedir.

Kutu içinde bulunan 2.5 mL enjeksiyonluk su ile sulandırılarak hazırlanan ürün, 1 mL'sinde yaklaşık 100 I.U. oktokog alfa içerir.

Ürünün potensi (I.U.), tek evreli bir pıhtılaşma tayin yöntemi kullanılarak, DSÖ standardıyla I.U. olarak kalibre edilmiş olan FDA Mega standardına kıyasla belirlenmektedir. Spesifik aktivitesi yaklaşık 4000 I.U. /mg proteindir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 4.4 mg

“Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.”

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon çözeltisi için toz ve çözücü.

Toz bir flakonun içinde, beyaz ile hafif sarı renkte kuru toz ya da topaklaşmış toz halinde sunulmaktadır.

Çözücü, berrak ve renksiz enjeksiyonluk sudur ve bir flakon içinde sunulmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KOGENATE FS, plazma koagüle edici faktör olan FVIII'de görülen bir eksiklik sonucu oluşan klasik hemofili (Hemofili A)'nin tedavisinde endikedir.

KOGENATE FS kanama olaylarını düzeltmek ya da önlemek için, acil durumlarda, cerrahi müdahale olması gereken durumlarda hemofili hastalarında, geçici olarak eksik olan pıhtılaşma faktörünün yerine geçer.

KOGENATE FS Antihemofilik Faktör (Rekombinant) von-Willebrand's faktörünü içermez; bu yüzden von-Willebrand's hastalığında endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, hemofili tedavisinde deneyimli bir doktorun denetimi altında başlatılmalıdır.

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulanan faktör VIII ünitelerinin sayısı, faktör VIII ürünleri için güncel DSÖ standardına bağlı olan Uluslararası Ünite (I.U.) şeklinde ifade edilmektedir. Plazmadaki faktör VIII aktivitesi ya yüzde şeklinde (normal insan plazmasına göreceli olarak) ya da Uluslararası Ünite (plazmadaki faktör VIII için olan Uluslararası Standarta göreceli olarak) şeklinde belirtilir.

Bir Uluslararası Ünite (I.U.) faktör VIII aktivitesi, bir mL normal insan plazmasında bulunan faktör VIII miktarına eşdeğerdir.

Hemostazın sağlanmasına yönelik yerine koyma tedavisinin dozu, sıklığı ve süresi, hastanın ihtiyaçları doğrultusunda bireyselleştirilmelidir (ağırılık, hemostatik fonksiyon bozukluğunun şiddeti, kanamanın olduğu bölge ve boyutu, inhibitör varlığı ve hedeflenen faktör VIII düzeyi).

İhtiyaç duyulan faktör VIII dozunun hesaplanması, vücut ağırlığının kg'ı başına 1 Uluslararası Ünite (I.U.) faktör VIII'in, plazma faktör VIII aktivitesini normal aktivitenin %1.5 ile %2.5'i ölçüsünde artırdığı şeklindeki ampirik bulguya dayanmaktadır. İhtiyaç duyulan doz, aşağıdaki formüller kullanılarak belirlenir:

Hesaplama I:

Gerekli olan doz (I.U.) = Vücut ağırlığı (kg) x İstenilen faktör VIII artışı (normalin %'si) x 0.5 (I.U./kg)

Hesaplama II:

Beklenen faktör VIII artışı (normalin %'si) = $\frac{\%2/I.U./kg \times \text{uygulanan I.U.}}{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}$

Aşağıdaki tabloda faktör VIII'in minimum kan düzeyleri için bir kılavuz bulunmaktadır. Listelenen hemorajik olayların ortaya çıkması durumunda, faktör VIII aktivitesi, karşılık gelen süreler içinde, belirtilen düzeyin altına düşmemelidir (normalin %'si olarak):

Tablo 1: Cerrahide ve kanama olaylarında dozlama kılavuzu

Hemorajinin derecesi / Cerrahi prosedürün tipi	Gerekli olan faktör VIII düzeyi (%) (I.U./dl)	Doz uygulama sıklığı (saat) / Tedavi süresi (gün)
Hemoraji Erken dönemdeki hemartroz, kas kanaması ya da ağızda kanama	20 - 40	Her 12 ile 24 saatte bir tekrarlanır. En az 1 gün süreyle; ağrının işaret ettiği şekilde, kanama epizodu geçinceye ya da iyileşme elde edilinceye kadar.
Daha yoğun hemartroz, kas kanaması ya da hematoma	30 - 60	İnfüzyon 3 – 4 gün süreyle, ya da ağrı ve işgörmezlik geçinceye kadar daha uzun bir süre, her 12 ile 24 saatte bir

		tekrarlanır.
İntrakraniyal kanama, boğazda kanama, şiddetli abdominal kanama gibi yaşamı tehdit edici kanamalar	60 - 100	İnfüzyon tehlike geçinceye kadar, her 8 ile 24 saatte bir tekrarlanır.
Cerrahi		
<i>Minör</i> diş çekimi dahil	30 - 60	En az 1 gün olmak üzere, iyileşme elde edilinceye kadar her 24 saatte bir.
<i>Majör</i>	80- 100 (preoperatif ve postoperatif)	a) Bolus infüzyonlar şeklinde Yeterli bir yara iyileşmesi oluşuncaya kadar, infüzyon 8 – 24 saatte bir tekrarlanır. Daha sonra en az 7 gün süreyle daha tedaviye devam edilerek, %30 ile %60 arasında faktör VIII aktivitesi bulunması sağlanır. b) Sürekli infüzyon şeklinde Cerrahi girişimden önce bir başlangıç bolus infüzyonuyla faktör VIII aktivitesi yükseltilir ve bundan hemen sonra sürekli infüzyona geçilir (I.U./kg/saat şeklinde). Doz hastanın günlük klirensi ve hedeflenen faktör VIII düzeylerine göre uyarlanarak, en az 7 gün sürdürülür.

Kullanılacak miktar ve kullanma sıklığı, her zaman her bir vakadaki klinik etkililiğe göre ayarlanmalıdır. Gerekli koşullar altında özellikle başlangıç dozunda, kullanılacak olan miktardan daha fazla kullanılması gerekebilir.

Tedavi süresince, uygulanacak dozu ve infüzyonun hangi sıklıkta uygulanacağını, saptamak için uygun faktör VIII seviyelerinin belirlenmesi tavsiye edilmektedir. Özellikle büyük cerrahi müdahaleler durumunda, pıhtılaşma analizi (plazma faktör VIII aktivitesi) ile yer değiştirme (süstitüsyon) tedavisinin doğru görüntülemesinin yapılması zorunludur.. Her bir hastanın faktör VIII'e cevabı, farklı yarılanma ömrü ve iyileşme gösterecek şekilde değişiklik arz edebilir..

Sürekli infüzyon

Başlangıçtaki infüzyon hızının hesaplanması için, ameliyat öncesi düşüş eğrisi yapılarak veya veya ortalama bir popülasyon değerinden başlanarak (3.0-3.5 mL/sa/kg) klerens elde edilebilir ve sonrasında buna göre ayarlanır. İnfüzyon hızı (I.U./kg/saat) = Klerens (mL/sa/kg) x hedeflenen faktör VIII seviyesi (I.U./mL)

Sürekli infüzyon için, polivinil klorür (PVC) rezervuarlı ambulatuvar pompalar kullanılarak klinik ve *in vitro* stabilite ortaya konmuştur. KOGENATE FS yardımcı madde olarak düşük düzeylerde polisorb-80 içermekte olup, bu maddenin PVC materyallerinden di-(2-etilheksil) fitalat (DEHP) ekstraksiyonunu arttırdığı bilinmektedir. Sürekli infüzyon uygulamalarında bu durum dikkate alınmalıdır.

Profilaksi

KOGENATE FS olağan dozu ciddi Hemofili A hastalarında kanamanın önlenmesi (profilaksi) amacıyla kullanmak için, 2-3 günde bir uygulanmak üzere vücut ağırlığının her kg'si için 20-40 I.U'dur. Bazı vakalarda, özellikle genç hastalarda, daha kısa doz aralıkları ve daha yüksek dozlar gerekli olabilmektedir.

İnhibitor hastaları

Faktör VIII inhibitörlerinin gelişimi açısından hastalar yakından izlenmelidir. Eğer hedeflenen faktör VIII plazma aktivite seviyesine ulaşılamazsa veya uygun dozla kanama kontrol altına alınamazsa, faktör VIII inhibitörü varlığını belirlemek için bir test yapılmalıdır. Eğer inhibitör varlığı, mL başına 10 Bethesda Birimi (BB) seviyesinin altındaysa, ilave rekombinant pıhtılaşma faktör VIII'in uygulanması inhibitörü etkisiz hale getirebilir ve KOGENATE FS ile etkili bir klinik tedavinin sürdürülmesine izin verebilir. Ancak, inhibitörün varlığı durumunda, gerekli dozlar değişkenlik gösterebilir. Bu durumda, klinik yanıt ve plazma faktör VIII aktivitesi izlemelerine uygun olarak gerekli doz ayarlanmalıdır. İnhibitör titreleri 10 BU üzerindeki veya anamnestic yanıtı yüksek hastalarda (aktive) protrombin kompleks konsantrasyonu (PKK) veya rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) preparatlarının kullanımı düşünülmelidir. Bu tedaviler, hemofili hasta tedavisinde deneyimli bir doktorun denetimi altında başlatılmalıdır.

Uygulama şekli:

KOGENATE FS, IV enjeksiyon ile doğrudan kan dolaşımına uygulanır.

Bu preparat, bölüm 6.6'da açıklandığı şekilde çözülür.

Uygulama Hızı

KOGENATE FS, intravenöz olarak 2 ila 5 dakika arasında uygulanmalıdır. Uygulama hızı, hastanın durumuna bağlı olarak (maksimum 2 mL/dk olacak şekilde) belirlenmelidir.

Ürün kullanıma hazırlandıktan sonra 3 saat içinde uygulanmalıdır.

Sürekli infüzyon

KOGENATE FS sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilmektedir. İnfüzyon hızının klerens ve hedeflenen FVIII seviyesine göre hesaplanması gerekmektedir.

Örneğin; klerensi 3 mL/saat/kg olan 75 kg'lık bir hastada, %100 FVIII seviyesine ulaşılması için gereken başlangıç infüzyon hızı, 3 I.U./saat/kg olacaktır. mL/saat cinsinden hesaplama için, I.U./saat/kg şeklindeki infüzyon hızı ile kg (vücut ağırlığı)/solüsyon konsantrasyonu (I.U./ml) çarpılmalıdır.

Tablo 2: İlk bolus enjeksiyon sonrası yapılan sürekli infüzyonda infüzyon hızı hesaplaması için örnek:

	Hedeflenen plazma FVIII seviyesi	İnfüzyon hızı, I.U./sa/kg	75 kg'lık bir hasta için İnfüzyon Hızı, mL/saat
Klerens:			KOGENATE FS solüsyonunun konsantrasyonları

3 mL /saat/kg			100 I.U./mL	200 I.U./mL	400 I.U./mL
%100 I.U./mL)	(1	3.0	2.25	1.125	0.56
%60 I.U./mL)	(0.6	1.8	1.35	0.68	0.34
%40 I.U./mL)	(0.4	1.2	0.9	0.45	0.225

Majör kanamalar sırasında artan klerensin izlendiği durumlarda ve cerrahi girişimler sırasında büyük ölçüde doku hasarı olduğunda daha yüksek infüzyon hızları gerekebilmektedir.

Başlangıçtaki 24 saat sürekli infüzyon sonrası, klerens, sabit durum denklemi kullanılarak ölçülen FVIII seviyesi ve infüzyon hızı ile aşağıdaki denklem kullanılarak her gün yeniden hesaplanmalıdır:

Klerens = infüzyon oranı/gerçek FVIII seviyesi.

Sürekli infüzyon sırasında, infüzyon torbaları 24 saatte bir değiştirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda KOGENATE FS'in etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda KOGENATE FS'in etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

KOGENATE FS'in her yaşta çocukta güvenliliği ve etkililiği belirlenmiştir. Elde edilen veriler 6 yaşın altındaki 61 çocuğa ait klinik çalışmalardan ve her yaşta çocuğa yönelik girişimsel olmayan çalışmalardan elde edilmiştir.

Geriatrik popülasyon:

KOGENATE FS ile gerçekleştirilen klinik çalışmalara, tedaviye genç hastalara göre daha farklı bir yanıt verip vermediklerini saptamayı sağlayacak kadar yeterli sayıda 65 yaş ve üstü hasta dahil edilmemiştir. Ancak KOGENATE FS ve diğer FVIII ürünleri ile elde edilen klinik deneyimde yaşlı ve genç hastalar arasında farklılıklar saptanmamıştır. RFVIII alan tüm hastalarda olduğu gibi yaşlı hastalarda da doz seçimi tek tek ele alınmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık.
- Fare ya da hamster proteinlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipersensitivite

KOGENATE FS kullanımında alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmektedir. Ürün, faktör VIII haricinde fare ve hamster proteinleri ve insan proteinleri parçacıkları içerir (bkz. Bölüm 5.1).

Eğer hipersensitivite semptomları ortaya çıkarsa, hastalar ilacın kullanımını derhal durdurmaları ve doktorlarına başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

Hastalar kurdeşen, bulantı, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi de dahil olmak üzere aşırı duyarlılığın erken belirtileri konusunda uyarılmalıdır. Şok durumunda, şok tedavisindeki standart medikal tedavi 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 immünooglobülinleridir 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.

Sürekli infüzyon

Cerrahi girişimlerde sürekli infüzyon uygulanması ile ilgili yapılan bir klinik çalışmada, diğer uzun dönem intravenöz infüzyonlarda olduğu gibi, infüzyon yerinde tromboflebit oluşmasını engellemek için heparin kullanılmıştır.

Kardiyovasküler olaylar

Pıhtılaşma FVIII ile tedavi ile normalize edildiğinde, kardiyovasküler risk faktörleri veya hastalıkları olan hemofilik hastalar, kardiyovasküler olay gelişme açısından hemofilik olmayan hastalarla aynı riski taşıyabilir. Özellikle kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda uygulamanın ardından FVIII düzeylerinin yükselmesi sonucunda hastalar, damar tıkanıklığı veya miyokard infarktüsü gelişme açısından hemofilik olmayan hastalarla aynı riski taşıyabilir. Sonuç olarak hastalar kardiyak risk faktörleri bakımından incelenmeli ve izlenmelidir.

Katater kaynaklı komplikasyonlar

KOGENATE FS'in santral venöz damar yolu cihazları (SVDC ~~CVAD~~) ile uygulanması gerekiyorsa; lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter yeri trombozunu içeren SVDC ~~CVAD~~ ile bağlantılı komplikasyon riskleri göz önüne alınmalıdır.

Dökümantasyon

Hastalar açısından KOGENATE FS her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarasının kaydedilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon

Listelenen uyarılar ve önlemler hem yetişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

KOGENATE FS’in diğer tıbbi ürünlerle bilinen bir etkileşimi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C’dir.

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

KOGENATE FS’in üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, etkili doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi:

Oktokog alfanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Hemofili A’nın kadınlarda ender olması nedeniyle KOGENATE FS’in gebelikte kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır. KOGENATE FS’in gebelikte kullanımının fetal zarara neden olup olmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle yararının potansiyel risklere karşı açıkça ortaya konulduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Hemofili A’nın kadınlarda ender olması nedeniyle KOGENATE FS’in laktasyon döneminde kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle yararının potansiyel risklere karşı açıkça ortaya konulduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

KOGENATE FS ile hayvanlarda üreme çalışmaları yürütülmemiştir. Fertilite verisi mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KOGENATE FS’in araba ve makine kullanma yetileri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

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 reaksiyonları ile birlikte, fare, ve/veya hamster proteinine karşı antikor gelişimi çok nadiren gözlenmiştir.

KOGENATE FS de dahil olmak üzere faktör VIII ile tedavi edilmiş hemofili A hastalarında nötralize edici antikolar (inhibitörler) 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.

Advers ilaç reaksiyonları her bir sıklık grubu ve sistem organ sınıfları içinde bulunur.

Aşağıda verilen yan etkiler, MedDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve Tercihli Terim Düzeyi) uygundur.

Görülme sıklıkları şu yaklaşıma göre değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Advers reaksiyonlar her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: *Faktör VIII inhibisyonu (HTGH)

Yaygın olmayan: *Faktör VIII inhibisyonu (TGH)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Cilt ile ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları (kaşıntı, ürtiker, döküntü)

Seyrek: Sistemik aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyon, bulantı, anormal kan basıncı ve baş dönmesini de içeren) reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek/Bilinmiyor: Tat duyusunda bozukluk (disguzi)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İnfüzyon yerinde reaksiyon

Seyrek: İnfüzyon ile ilişkili febril reaksiyon (pireksi)

** Sıklık, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı, tüm FVIII ürünleri ile yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. TGH'ler = daha önce tedavi görmüş hastalar, HTGH'ler = daha önce tedavi görmemiş hastalar*

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda advers reaksiyonların sıklığı, türü ve şiddetinin, inhibitör oluşumu hariç tüm popülasyon gruplarına benzer olması beklenmektedir.

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 (TUFAM)'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 koagülasyon faktörü VIII ile herhangi bir doz aşımı semptomu bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan koagülasyon faktörü VIII
ATC kodu: B02BD02

Etki mekanizması

Faktör VIII/von Willebrand faktörü (vWF) kompleksi, farklı fizyolojik fonksiyonları olan iki molekülden oluşur (faktör VIII ve vWF). Bir hemofili hastasına infüze edildiğinde, faktör VIII, hastanın dolaşımındaki vWF'ye bağlanır. Aktive faktör VIII, aktive faktör IX için bir ko-faktör olarak aktivite gösterir ve faktör X'un aktive faktör X şekline dönüşümünü hızlandırır. Aktive faktör X protrombini trombin haline dönüştürür. Trombin daha sonra fibrinojeni fibrine çevirir ve böylece bir pıhtı oluşur. Hemofili A, faktör VIII: C düzeylerinin düşüklüğü nedeniyle oluşan, cinsiyete bağlı, kalıtsal bir kan pıhtılaşması bozukluğudur; gerek spontan olarak gerekse kaza sonrası ya da cerrahi travmalara bağlı olarak, eklem içine, kaslara veya iç organlarda profüz kanamayla sonuçlanır. Replasman tedavisiyle, plazma faktör VIII düzeyleri yükseltilir, böylelikle faktör eksikliğinde ve kanama eğiliminde geçici bir düzelme sağlanmış olur.

Farmakodinamik Etkiler

Aktif kısmi tromboplastin zamanının (aPTT) belirlenmesi, faktör VIII'in biyolojik aktivitesi için konvensiyonel bir *in vitro* tayin metodudur. Bütün hemofili hastalarında aPTT uzamış bulunur. KOGENATE FS uygulamasından sonra gözlenen aPTT normalizasyon derecesi ve süresi, plazmadan elde edilen faktör VIII ile erişilen değerlere benzerdir.

Sürekli İnfüzyon

Majör ameliyat geçiren yetişkin hemofili A hastalarında yapılan klinik bir çalışmada KOGENATE FS'in ameliyatlarda (operasyon öncesinde, sırasında ve sonrasında) sürekli infüzyon için kullanılabilirliği gösterilmiştir. Bu çalışmada uzun süreli diğer intravenöz infüzyonlarda olduğu gibi infüzyon bölgesinde tromboflebitin önlenmesi amacıyla heparin kullanılmıştır.

Hipersensitivite

Çalışmalar sırasında, hiçbir hastada preparatta bulunan fare proteini veya hamster proteini eser miktarlarına karşı klinik olarak ilgili antikor titreleri gelişmemiştir. Bununla birlikte, yatkınlığı olan belirli hastalarda preparattaki bileşenlere karşı (ör. fare ve hamster proteini eser miktarları) alerjik reaksiyon gelişme olasılığı vardır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

İmmün Tolerans Tedavisi (ITT)

FVIII'e inhibitör gelişen hemofili A hastalarında immün tolerans tedavisi (ITT) ile ilgili veri toplanmıştır. 40 hastada retrospektif değerlendirme yapılmış, 39 hasta ise prospektif- araştırıcı tarafından başlatılan klinik çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler, KOGENATE FS'in immün tolerans oluşturduğunu göstermektedir. İmmün tolerans elde edilen hastalarda, KOGENATE FS ile kanama riski engellenebilir ya da tekrar kontrol altına alınabilir ve bu hastalar idame tedavisi olarak profilaktik tedaviye devam edebilirler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim

Önceden tedavi edilen hastalarda tüm kaydedilen *in vivo* iyileşme analizleri, KOGENATE FS için her IU/kg vücut ağırlığı başına ortalama % 2 artış göstermiştir. Bu sonuç, insan plazmasından elde edilen faktör VIII için rapor edilen değerlere benzerdir.

Dağılım

Özel bir dağılım çalışması gerçekleştirilmemiştir, ancak KOGENATE FS uygulamasından sonra pik faktör VIII aktivitesi, iki fazlı eksponansiyel bir düşüş gösterir. Aynı durum plazma kökenli faktör VIII için de benzerdir. Rekombinant antihemofilik faktör, doğal protein taşıyıcı VWF'ye bağlanır ve çoğunlukla vasküler alanda bulunur.

Biyotransformasyon

KOGENATE FS, biyolojik aktivitesini de gösterdiği koagülasyon kaskadının aktivasyonu sırasında metabolize edilir.

Eliminasyon

KOGENATE FS uygulamasından sonra, pik faktör VIII aktivitesi, iki fazlı eksponansiyel düşüş gösterir ve ortalama terminal yarı-ömür 15 saat civarındadır. Bu yaklaşık 13 saatlik bir terminal yarı-ömre sahip olan plazma kökenli faktör VIII'dekine benzer bir değerdir. KOGENATE FS bolus enjeksiyonu için ilave farmakokinetik parametreler; ortalama residans süresi [MRT (0-48)] yaklaşık 22 saatve klerens yaklaşık 160 mL/saat'tir. Devamlı infüzyonla majör ameliyat geçiren 14 yetişkin hasta için ortalama bazal klerensi, 3.0 mL/saat/kg'a (1.6-4.6 mL/saat/aralık) karşılık gelen 188 mL/saat'tir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum verisi saptanmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

KOGENATE FS ile önerilen klinik dozların birkaç katı yüksek dozlarda bile (vücut ağırlığı temelinde), laboratuvar hayvanlarında (fare, sıçan, tavşan ve köpek) herhangi bir akut ya da subakut toksik etki açığa çıkarılmamıştır.

Tüm insan-dışı memeli türlerinde heterolog proteinlere karşı alınan immün yanıt nedeniyle, oktokoğ alfa ile üreme toksisitesi, kronik toksisite ve karsinojenisite gibi tekrarlı uygulamalı spesifik çalışmalar yapılmamıştır.

KOGENATE FS'in öncüsü olan ilk kuşak ürünün mutajenik potansiyelinin *in vitro* değerlendirmesi ile, beklenen maksimum klinik dozdan oldukça daha yüksek dozlarda ters mutasyon ya da kromozomal anomali gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Glisin
- Sodyum klorür
- Kalsiyum klorür
- Histidin
- Polisorbat 80
- Sükroz
- Çözücü: Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da listelenenler haricindeki tıbbi ürünler veya çözücüler ile karıştırılmamalıdır.

Yalnızca ürünün yanında verilen, kendi setiyle sulandırma ve enjeksiyon için kullanılmalıdır; çünkü bazı infüzyon setlerinin iç yüzeylerine insan koagülasyon faktörü VIII adsorpsiyonunun sonucu olarak tedavi başarısızlığı ortaya çıkabilmektedir.

6.3. Raf ömrü

30 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

KOGENATE FS buzdolabında saklanmalıdır (2°C – 8°C).

Dondurulmamalıdır. Işıktan korumak için flakonlar ambalajın içinde saklanmalıdır.

Etiketin üzerinde yazan son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

Ürün ambalajının içinde sulandırılmadan tutulduğunda, 12 aydan uzun olmamak koşuluyla oda sıcaklığında (25°C altında) saklanabilir.

Eğer ürün buzdolabından çıkartılıp oda sıcaklığında (25°C altında) saklanırsa, kutunun ve flakonun üzerine buzdolabından çıkartılma tarihi ve yeni son kullanma tarihi not edilmelidir.

Bu durumda, yeni son kullanma tarihi, buzdolabından çıkartıldığı tarihten 12 ay sonrası ya da kutu ve flakon üzerinde yazan son kullanma tarihi (hangisi daha erken ise) olmalıdır.

Buzdolabından bir kez çıkarılan ürün, buzdolabına tekrar geri konulmamalıdır.

Sulandırılarak hazırlandıktan sonra buzdolabına konulmamalıdır. Yalnızca bir kez kullanıma mahsustur. Kalan kullanılmamış çözelti atılmalıdır. Sulandırılarak hazırlanan tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Klasik- Her bir ambalaj aşağıdakileri içerir:

- Liyofilize toz içeren bir flakon
- 2.5 mL enjeksiyonluk su içeren bir flakon
- 1 steril çift taraflı transfer iğnesi
- 1 steril süzme iğnesi
- 1 steril uygulama seti

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

Seyreltilerek hazırlanmış nihai ürün, berrak ve renksiz çözelti şeklindedir.

KOGENATE FS, yalnızca ürün içeriğinde yer alan flakondaki enjeksiyonluk su (2.5 mL) kullanılarak seyreltilmelidir. İnfüzyon için bu ürün aseptik koşullar altında hazırlanmalıdır. Ambalajın herhangi bir bileşeni açılmış veya hasar görmüşse, bu bileşeni kullanmayınız.

Parenteral müstahzarlar uygulanmadan önce partikülat madde ve renk bozukluğu açısından görsel olarak incelenmelidir. Çözeltide partiküler madde ya da bulanıklık fark ederseniz, KOGENATE FS'i kullanmayınız.

KOGENATE FS ambalajla birlikte verilen bileşenlerle kullanıma hazırlanmalı ve uygulanmalıdır.

Kullanıma hazırlandıktan sonra 3 saat içerisinde kullanılmalıdır. *In vitro* çalışmalar sırasında sürekli infüzyon için PVC torbalarda kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi 30°C'de 24 saat için gösterilmiştir.

Sulandırılan ürün uygulanmadan önce çözeltideki potansiyel partikülât maddenin giderilmesi için filtre edilmelidir. Filtreleme işlemi, aşağıda açıklanan kullanıma hazırlama ve/veya uygulama adımları takip edilerek gerçekleştirilebilir.

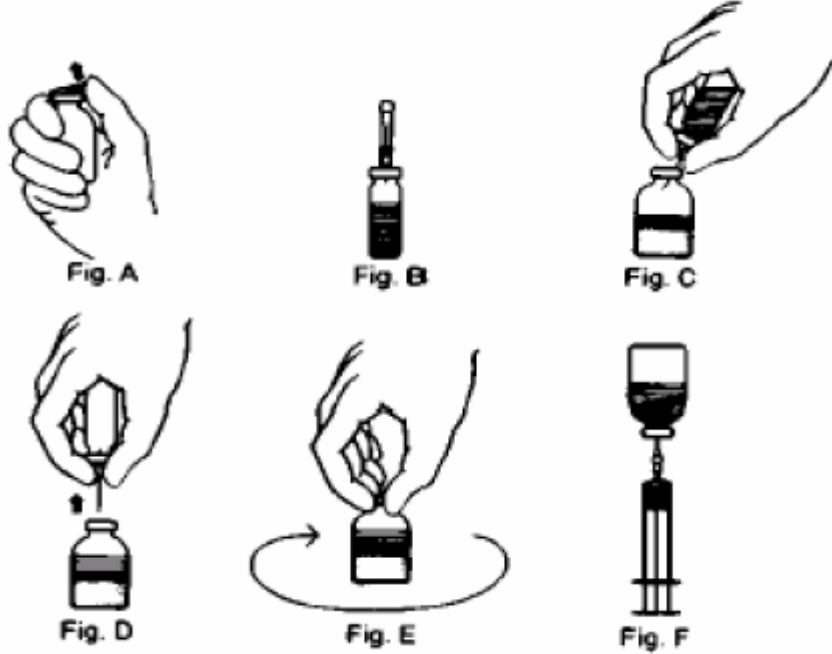
Bir hat içi filtre içerdiğinden, ürünle birlikte verilen uygulama setinin kullanılması önemlidir.

Ürünle birlikte verilen uygulama setinin kullanılmadığı durumlarda (örn. periferik veya merkez hatta infüzyon yapılırken) KOGENATE FS ile uyumlu başka bir filtre kullanılmalıdır.

Bir hat içi filtre içerdiğinden, ürünle birlikte verilen uygulama seti kan alımı için kullanılmamalıdır. İnfüzyondan önce kan alınması gerektiğinde, filtre içermeyen bir uygulama seti kullanın, ardından KOGENATE FS infüzyonunu ayrı bir filtreyle yapın.

KOGENATE FS ve uyumlu farklı filtreler hakkında herhangi bir sorunuz varsa, BAYER ile iletişime geçiniz.

Hazırlama işlemi aşağıda adım adım verilmektedir:



Aşağıdaki prosedürleri uygulamadan önce her zaman ellerinizi yıkayınız.

- 1) Açılmamış olan çözücüyü ve konsantreyi 37°C'yi geçmeyecek sıcaklığa kadar ısıtınız.
- 2) Plastik kapağı kaldırdıktan sonra (Şekil A), aseptik bir şekilde iki flakonun da kauçuk tıplarını alkol ile temizleyiniz; işlem sırasında kauçuk tıpları ellememeye dikkat ediniz.
- 3) Plastik transfer iğnesinin bir tarafındaki koruyucu kılıfı çıkarınız ve çözücünün içinde bulunduğu flakonun kapağına sokunuz (Şekil B).
- 4) Plastik transfer iğnesinin geri kalan kılıfını da çıkarınız, çözücünün içinde bulunduğu flakonu ters çeviriniz ve konsantre flakonun üzerindeki tıpadaki işaretli yere belli bir açıyla geçiriniz (Şekil C).
- 5) Vakum, çözücüyü içinde konsantre bulunan flakona çekecektir. Seyreltici içeren flakondaki çözeltinin, seyreltici konsantre içeren flakonun duvarına doğru akması için seyreltici içeren flakonu, konsantre flakona göre belli bir açıda tutunuz (Şekil C). Aşırı köpürtmekten

kaçınınız. Eğer çözücü, flakonun içine çekilmez ise, yetersiz vakum vardır ve bu ürün kullanılmamalıdır.

- 6) Çözücünün içinde bulunduğu flakonu ve transfer iğnesini çıkardıktan sonra (Şekil D), tamamen çözünme olana kadar, aşırı köpürmeye neden olmayacak şekilde çeviriniz (Şekil E).
- 7) Hazırlanmış KOGENATE FS flakonunu tekrar alkolle temizleyiniz. Tıpanın havada kurumasını bekleyiniz.
- 8) Konsantre toz tamamen çözüldükten sonra, ilaç kutusunda verilmiş olan süzme iğneli şırıngayı çözeltinin içinde bulunduğu flakona batırınız (Şekil F). Flakonun tüm içeriğinin enjektör içine çekildiğinden emin olunuz. Enjektörü dik tutunuz ve şırıngada hava kalmayana kadar pistonu itiniz. Süzme iğne ile temin edilen uygulama setini yerleştirin ve intravenöz enjeksiyon yapınız.
- 9) Aynı hasta bir flakondan fazla alacaksa, iki flakonun içeriği, ayrı kullanılmamış filtreli iğnelerden, vene girecek iğne ile bağlanmadan önce, tek (aynı) şırıngaya alınabilir.
- 10) Uygulamadan önce parenteral ilaç ürünlerinin partikül içeriği ve renk değişimi gözle incelenmelidir.

Tek kullanımlıdır. Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53

34770 Ümraniye – İstanbul

Tel: 0216 528 36 00

Faks: 0216 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

128/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07/08/2009

Ruhsat yenileme tarihi: 25/11/2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ