

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADVATE 500 IU/5 mL IV Enjeksiyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Oktokog alfa (İnsan koagülasyon faktör VIII): Her bir flakon 500 IU Oktokog alfa içermektedir.

**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.

##### Kanadıkça tedavi

Faktör VIII (FVIII) 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. 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:

$$\text{Gerekli doz (IU)} = \text{vücut ağırlığı (kg)} \times \text{istenen faktör VIII artışı (\%)} \times 0.5$$

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:

<b>Tablo 1</b> Kanama episodları ve cerrahide dozaj kılavuzu		
<b>Hemoraj derecesi/cerrahi prosedür tipi</b>	<b>Gerekli Faktör VIII seviyesi (% veya IU/dL)</b>	<b>Doz sıklığı (saat)/ terapi süresi (gün)</b>
<b>Hemoraj</b>		
Erken dönem hemartroz, kas içi kanama ya da ağız içi kanama	20 – 40	Ağrıyla beliren kanama episodları 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 hematoma	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).
<b>Cerrahi</b>		
<i>Minör</i> 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).
<i>Majör</i>	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 yanıtla göre düzenlenmelidir. Belirli koşullarda (örn. düşük titre inhibitörü varlığı) formül kullanılarak hesaplanandan daha büyük 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. 6 yaşından küçük hastalarda, haftada 3-4 defa, vücut ağırlığı (kg) başına 20-50 IU faktör VIII önerilmektedir.

Hastalar faktör VIII inhibitörlerinin gelişimi açısından takip edilmelidir. Beklenen faktör VIII plazma aktivitesi seviyelerine ulaşamazsa veya kanama uygun dozla kontrol edilemiyorsa, faktör VIII inhibitörünün mevcut olup olmadığını belirlemek için testler yapılmalıdır. Yüksek seviyelerde inhibitör bulunan hastalarda faktör VIII yerine koyma tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Söz konusu hastaların yönetimi hemofili hastalarının bakımında deneyimli doktorlar tarafından sağlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

### **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.

Hastalara faydalı olması amacıyla her ADVATE uygulamasında, ürünün adı ve parti numarası kaydedilmelidir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

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

**Pediyatrik popülasyon:** ADVATE'in çocuklarda uygulaması (intravenöz yoldan) yetişkinlerdeki uygulamadan farklı değildir. Bir santral venöz erişim aleti (SVEA), FVIII ürünlerinin sık infüzyonuna olanak vermek için gerekli olabilir.

**Geriatrik 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

Herhangi bir intravenöz protein ürününde olduğu gibi, alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları mümkündür. ADVATE ile baş dönmesi, parestezi, kaşıntı, kızarma, yüzde şişme, ürtiker ve kaşıntı ile ortaya çıkan anafilaksi de dahil olmak üzere alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Ürün fare ve hamster proteini izleri içermektedir. Hastalara kurdeşen, kaşıntı, genel ürtiker, anjiyoödem, hipotansiyon (örn. baş dönmesi veya

senkop), şok ve solunum sistemi ile ilgili akut durumlar (örn. göğüste sıkışma hissi, hırıltı) gibi ani gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirtileri hakkında bilgi verilmelidir. Bu semptomların görülmesi halinde ürün kullanımını derhal kesmeleri ve doktora başvurmaları önerilmelidir. Anafilaktik şok durumunda şok tedavisine yönelik mevcut tıbbi standartlar uygulanmalıdır.

#### İnhibitör Gelişimi

Faktör VIII'e karşı antikorların (inhibitörler) oluşumu, hemofili A hastalarının yönetiminde 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 antikorlardır. 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. Maruziyetin ilk 100 gününden sonra inhibitör gelişimi nadiren görülmektedir. 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 gözlemlenmiştir. Koagülasyon faktörü VIII ile tedavi edilen hastalar uygun klinik gözlemler ve laboratuvar testleriyle inhibitör gelişimi açısından dikkatle takip edilmelidir.

#### Kateter ile ilişkili komplikasyonlar

Santral venöz erişim aleti (SVEA) gerekirse, lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter bölgesi trombozisi de dahil olmak üzere SVEA 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.

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

ADVATE ile diğer tıbbi ürünlerin etkileşimi olup olmadığı bilinmemektedir.

### **4.6 Gebelik ve Laktasyon**

#### **Genel Tavsiye:**

Gebelik Kategorisi: C

#### **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 bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

### 4.8 İstenmeyen etkiler

#### Güvenlilik profilinin özeti

ADVATE ile yapılan klinik çalışmalar sırasında, 234 hastadan 27'sinde toplam 56 advers ilaç reaksiyonu (ADR) rapor edilmiştir. Hastaların en büyük çoğunluğunda meydana gelen advers olaylar, hepsi yüksek inhibitör gelişim riskine sahip daha önceden tedavi almamış hasta olmak üzere 5 hastada faktör VIII'e karşı inhibitör gelişimi, , baş ağrısı (5 hasta), ateş ve baş dönmesi (3 hastanın her birinde) olmuştur. 56 ADR'den hiçbiri yenidoğanlarda meydana gelmemiştir. Advers olayların 16'sı 13/32 bebeklerde, 7'si 4/56 çocuklarda, 8'i 4/31 gençlerde ve 25'i 14/94 erişkinlerde rapor edilmiştir.<sup>1</sup>

Advers etkilerin görülme sıklığı, aşağıdaki kriterler kullanılarak 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).<sup>a</sup>

#### Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: İnfluenza, larenjit, lenfanjit

#### Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar, aşırı duyarlılık<sup>c</sup>

#### Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi/sersemlik hali

Yaygın olmayan: Hafıza bozukluğu, tremor, migren, tat alma duyusunda bozulma

#### Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözde enflamasyon

#### Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematom, ateş basması, solukluk

#### Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Nefes darlığı

#### Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: İshal, üst karın ağrısı, bulantı, kusma

<sup>1</sup> yeni doğanlar (0 - 1 ay), bebekler (1 ay - 2 yaş), çocuklar (2 - 12 yaş), gençler (12 - 16 yaş) ve erişkin hastalar (16 yaş üzeri)

## Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, hiper hidroz, bez dermatiti

## Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yüksek ateş

Yaygın olmayan: Periferik ödem, göğüs ağrısı, üşüme, anormal hissetme

Bilinmiyor: Yorgunluk, halsizlik

## Araştırmalar

Yaygın: Anti-faktör VIII antikor pozitifliği<sup>c</sup>

Yaygın olmayan: Alanin aminotransferaz yükselmesi, koagülasyon faktör VIII seviyesinde azalma<sup>b</sup>, hematokrit azalması, laboratuvar testinde anormallik

## Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan: Prosedür sonrası komplikasyon, prosedür sonrası hemoraji, prosedür bölgesinde reaksiyon

<sup>a</sup> Sıklıklar toplam hasta sayısına (234) göre hesaplanmıştır.

<sup>b</sup> Bir hastada cerrahi müdahale sonrasında (10.-14. postoperatif günler arası) sürekli ADVATE infüzyonu sırasında koagülasyon faktör VIII seviyelerinde beklenmeyen bir düşüş yaşanmıştır. Bu dönem boyunca her zaman hemostaz korunmuştur ve operasyon sonrası 15. güne kadar hem plazma faktör VIII seviyeleri hem de klirens oranları uygun seviyelere dönmüştür. Sürekli infüzyonun tamamlanmasından sonra ve çalışmanın sonunda gerçekleştirilen faktör VIII inhibitör analizleri negatif bulunmuştur.

<sup>c</sup> Advers ilaç reaksiyonları bölüm c’de açıklanmaktadır.

## Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

### İnhibitör Gelişimi

ADVATE’in immünojenitesi daha önce tedavi almış hastalarda (PTP) değerlendirilmiştir.  $\geq 150$  gün boyunca faktör VIII konsantrlerine maruz kalmış pediyatrik ve erişkin 145 ağır ve orta hemofili A (FVIII  $\leq$  %2), hastada<sup>2</sup> ADVATE ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar sırasında, bir hastada 26 günlük ADVATE maruziyeti sonrasında düşük titreli inhibitör (modifiye Bethesda analizinde 2.4 BU) gelişmiştir. Bu hastada çalışmadan ayrıldıktan sonra gerçekleştirilen inhibitör testleri negatif bulunmuştur. Aynı zamanda  $\geq 50$  gün boyunca faktör VIII konsantrlerine maruz kalmış 6 yaşın altındaki 53 pediyatrik ağır, ağır-orta hemofili A hastasında (FVIII  $\leq$  %2) FVIII inhibitörü tespit edilmemiştir.

Devam etmekte olan bir klinik çalışmada daha önce tedavi almamış hastalarda, ADVATE uygulanan 25 hastadan 5’inde (%20) faktör VIII’e karşı inhibitör gelişmiştir. Bunlardan 4’ü yüksek titreli ( $> 5$  BU) ve 1’i düşük titreli ( $\leq 5$  BU) olarak bulunmuştur. Bugüne dek tespit edilen FVIII inhibitörlerinin sıklığı beklenen ve daha önce gözlemlenen aralıktadır.

### Üretim süreci artıklarına özel ADR’ler

Hastanın kontamine eden eser miktarda proteine verdiği bağışıklık yanıtı bu proteinlere karşı antikor titreleri, laboratuvar parametreleri ve rapor edilen advers olaylar ile analiz edilmiştir.

<sup>2</sup> yeni doğanlar (0 - 1 ay), bebekler (1 ay - 2 yaş), çocuklar (2 - 12 yaş), gençler (12 - 16 yaş) ve erişkin hastalar (16 yaş üzeri)

Çin hamsteri over (CHO) hücre proteini antikorunu açısından değerlendirilen, tedavideki 182 hasta arasından 3'ünde lineer regresyon analizi ile titrelerde istatistiksel açıdan anlamlı bir yükselme eğilimi görülmüş, 4'ünde ise sürekli tepe noktaları veya anlık yükselmeler görülmüştür. Bir hastada anti-CHO proteini antikor seviyesinde hem istatistiksel açıdan anlamlı hem de kalıcı bir yükselme görülmüştür, ancak alerjik veya aşırı duyarlılık yanıtına dair diğer semptomlar veya bulgular saptanmamıştır. Murin IgG antikorunu açısından değerlendirilen, tedavideki 182 hasta arasından 10'unda lineer regresyon analizi ile istatistiksel açıdan anlamlı bir yükselme eğilimi görülmüş, 2'sinde ise kalıcı veya anlık yükselmeler görülmüştür. Bir hastada anti-murin IgG antikor seviyesinde hem istatistiksel açıdan anlamlı hem de kalıcı bir yükselme görülmüştür. Bu hastalardan dördünde çalışma ürürüne çok sayıda maruziyet arasında, farklı ürtiker, kaşıntı, döküntü ve hafifçe artmış eozinofil sayıları rapor edilmiştir.

#### *Aşırı duyarlılık*

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

#### *Pediyatrik popülasyon*

Daha önce tedavi almamış pediyatrik hastalarda (PUP'lar) gerçekleştirilen klinik çalışmalarda inhibitör gelişimi ve kateterle ilgili komplikasyonlar dışında, advers olaylarda yaşa özgü farklılıklar gözlemlenmemiştir.

## **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: Antihemorajik, 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 geçiş gösteren, faktör VIII seviyesinde azalma çıkmasına bağlı olarak kanın pıhtılaşmasında bozulma ortaya çıkan bir hastalıktır vespontan olarak veya kaza ya da cerrahi sonrası travmanın bir sonucu olarak eklem, 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 sağlamaktadır.

İnhibitörlü hastalarda İmmün Tolerans İndüksiyonu (ITI) hakkında veriler toplanmıştır. PUP çalışması 060103'nün 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.

## 5.2. Farmakokinetik Özellikler

ADVATE'in gerçekleştirilen tüm farmakokinetik çalışmaları daha önce tedavi görmüş ağır ve orta hemofili A hastalarda gerçekleştirilmiştir (başlangı faktör VIII seviyesi  $\leq$  %2). Plazma örneklerinin analizi tek aşamalı pıhtılaşma analizi kullanılarak merkezi bir laboratuarda gerçekleştirilmiştir. Daha önce tedavi görmüş 10 yaş ve üzeri 100 hastada yapılan bir çapraz geçişli çalışmadan elde edilen farmakokinetik parametreler aşağıda Tablo 3'te listelenmektedir.

<b>Tablo 3</b> 100 Ağır ve orta-ağır hemofili A hastasındada ADVATE'in farmakokinetik parametrelerinin özeti				
<b>FK Parametre</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>	<b>Medyan</b>	<b>Çeyrek değerler genişliği</b>
EAA <sub>0-∞</sub> (IU.h/dL)	1527*	528	1549	668
t <sub>1/2</sub> (h)	11.8	3.1	11.1	2.8
Düzeltilmiş recovery (IU/dL/IU/kg)	2.38*	0.50	2.42	0.68
C <sub>maks</sub> (IU/dL)	120*	26	119	38
Klerens (dL/kg.h)	0.037	0.030	0.033	0.0147
MRT (h)	15.2	4.8	14.1	4.2
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	0.52	0.39	0.48	0.13

\*Geometrik ortalama

6 yaşından küçük 53 pediyatrik hastada ADVATE'in tek doz uygulamasından elde edilen veriler aşağıdaki tabloda sunulmaktadır:

<b>Tablo 4</b> Ciddi ve kısmen ciddi hemofili A'lı 53 pediyatrik hastada ADVATE için farmakokinetik parametrelerin özeti		
<b>FK Parametre</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>
EAA <sub>0-∞</sub> (IU.h/dL)	1195*	430
t <sub>1/2</sub> (h)	9.7	1.9
Düzeltilmiş recovery (IU/dL/IU/kg)	1.84*	0.42
C <sub>maks</sub> (IU/dL)	93*	22
Klerens (dL/kg.h)	0.044	0.014
MRT (h)	12.2	3.1
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	0.51	0.12

\*Geometrik ortalama



Düzeltilmiş recovery ve terminal yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) 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:

Bebek, çocuk, adölesan ve erişkinlerdeki düzeltilmiş in vivo elde edilen ilaç düzeyleri, EAA ve Vss değerlerinin bir özeti için Tablo 3 ve 4'e bakınız.

#### Dağılım:

ADVATE hemofili hastalarına uygulandığında, hastanın dolaşımındaki endojen von Willebrand Faktörüne bağlanır. Faktör VIII / von Willebrand Faktör kompleksi esas olarak intravasküler olarak dağılıma uğrar.

#### 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 [Tris(hidroksimetil)]
- Polisorbat 80
- Glutasyon (indirgenmiş)

#### Çözücü

- Sterilize 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 bakış açısına göre, 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 periyotta ürün oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) saklanabilir. Oda sıcaklığına çıkartıldığı tarih ürün ambalajı üzerine kaydedilmelidir.

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

Flakonu ışıktan uzak tutmak amacıyla dış ambalajında 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 enjeksiyon için sterilize su ile sulandırılması sonrası intravenöz olarak uygulanır. Sulandırma sonrasında solüsyon berrak ve renksiz olmalıdır, yabancı partikül içermemelidir.

- Sulandırma için yalnız enjeksiyon için sterilize su ve ambalajdan çıkan sulandırma cihazını kullanınız. Uygulama için luer enjektörü gereklidir.
- Sulandırdıktan sonra üç saat içinde kullanınız.
- Sulandırma sonrasında preparatı buzdolabına koymayınız.
- Kullanılmayan veya artık ürünleri yerel kurallara göre bertaraf ediniz.
- BAXJECT II cihazı, steril bariyer sistemi veya ambalajı hasar görmüş veya bozulma belirtileri gösteriyorsa kullanmayınız.

### **Sulandırma: Aseptik Teknik Kullanınız.**

1. Ürün soğutucu içerisinde saklanıyorsa, ADVATE toz ve solvent flakonlarını soğutucudan çıkartınız ve oda sıcaklığına erişmelerini sağlayınız (15-25°C arasında).
2. Ellerinizi sabun ve ılık suyla iyice yıkayınız.
3. Toz ve solvent flakonlarının kapaklarını açınız.
4. Stoperleri alkollü bezle temizleyin 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 cihazı, steril bariyer sistemi veya ambalajı hasar görmüş veya bozulma belirtileri gösteriyorsa kullanmayınız.
6. Ambalajı ters çeviriniz ve şeffaf plastik ucu solvent stoperinden geçiriniz. Ambalajı ucundan tutarak BAXJECT II cihazını çıkartınız (Şekil b). Mavi kapağı BAXJECT II cihazından ayırmayınız.
7. Sulandırma için yalnız enjeksiyon için su ve ambalajdan çıkan sulandırma cihazını kullanınız. BAXJECT II solvent flakonuna takılıken, sistemi ters çevirerek solvent flakonunu cihazın üzerine getiriniz. Beyaz plastik ucu ADVATE stoper içinden geçiriniz. Vakum sayesinde solvent ADVATE flakonuna çekilecektir (Şekil c).
8. Tüm malzeme çözülene kadar hafifçe karıştırınız. ADVATE'in tamamen çözüldüğünden emin olunuz, aksi takdirde sulandırılmış solüsyonun tamamı cihazın filtresinden geçemez. Ürün hızlıca çözünmektedir (genellikle 1 dakikadan az sürede). Sulandırma sonrasında solüsyon berrak, renksiz ve yabancı partiküllerden arınmış olmalıdır.

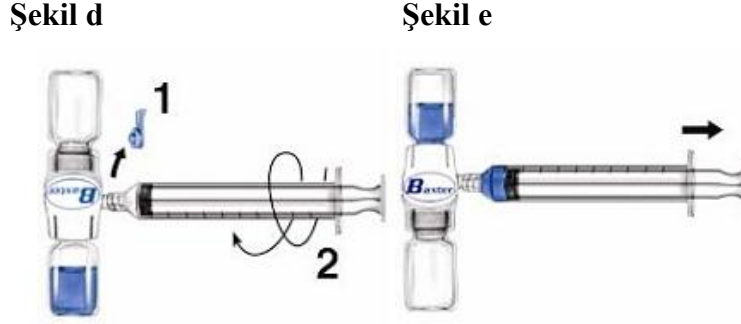


### **Uygulama: Aseptik Teknik Kullanınız.**

Parenteral tıbbi ürünler, solüsyon ve kap koşullarının uygun olduğu durumlarda, uygulama öncesinde partikül madde açısından incelenmelidir. Yalnız berrak ve renksiz solüsyon kullanılmalıdır.

1. Mavi kapağı BAXJECT II aletinden ayırınız. ENJEKTÖRE HAVA ÇEKMEYİNİZ. Enjektörü BAXJECT II aletine bağlayınız (Şekil d).
2. Sistemi ters çeviriniz (sulandırılmış solüsyonun bulunduğu flakon üstte olmalıdır). Pistonu yavaşça geri çekerek enjektöre sulandırılmış solüsyonu çekiniz (Şekil e).
3. Enjektörü ayırınız.
4. Enjektöre kelebek iğne takınız. İntravenöz olarak enjekte ediniz. Solüsyon hastanın konfor seviyesine göre, dakikada 10 mL seviyesini 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

**Adı** : Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
**Adresi** : Cendere Yolu, Pırnal Keçeli Bahçesi 34390 Ayazağa-İSTANBUL  
**Tel** : (0212) 329 62 00  
**Faks** : (0212) 289 02 61  
**Üretici** : Baxter AG. Industriestrasse 67 A-1220 Viyana, AVUSTURYA ve  
Baxter BioScience Manufacturing Sàrl, Route de Pierre-à-bot 111  
2000 Neuchâtel İSVİÇRE

## 8. RUHSAT NUMARASI

136/84

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 23.09.2013

Son ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ