

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

KOGENATE® Bayer 1000 İÜ IV Enjeksiyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon + Kullanıma Hazır Enjektörde Çözücü
(Rekombinant Antihemofilik Faktör VIII)
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rekombinant pıhtılaşma faktörü VIII, 1000 İÜ/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, yaklaşık 400 İÜ oktokog alfa/ml içerir.

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

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 4.7 mg
Sukroz: 28 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 enjeksiyonluk sudur ve bir kullanıma hazır enjektör içinde sunulmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

KOGENATE Bayer 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 Bayer 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 (İÜ) 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 (İÜ) faktör VIII aktivitesi, bir mL normal insan plazmasında bulunan faktör VIII miktarına eşdeğerdir. İhtiyaç duyulan faktör VIII dozunun hesaplanması, vücut ağırlığının kg'ı başına 1 Uluslararası Ünite (İÜ) faktör VIII'in, plazma faktör VIII aktivitesini normal aktivitenin %1.5 ile %2.5'i ölçüsünde artırdığı şeklindeki ampirik bulguya dayanmaktadır.

Hemostazın sağlanmasına yönelik yerine koyma tedavisinin dozaj ve süresi, hastanın ihtiyaçları doğrultusunda bireyselleştirilmelidir (ağırlık, hemostatik fonksiyon bozukluğunun şiddeti, kanamanın olduğu bölge ve boyutu, inhibitör titresi ve istenilen faktör VIII düzeyi).

Hastalarda faktör VIII inhibitörlerinin gelişimi yakından izlenmelidir. Eğer istenilen 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 getirir ve KOGENATE Bayer ile etkili bir klinik tedavinin sürdürülmesine izin verir.

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 anamnezitik yanıtı yüksek hastalarda (aktive) protrombin kompleks konsantrisi (PKK) veya rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) preparatlarının kullanımı düşünülmelidir. Bu tedaviler, hemofili hasta tedavisinde deneyimli bir doktorun denetimi altında başlatılmalıdır.

Profilaksi

KOGENATE Bayer'i kanamanın önlenmesi (profilaksi) amacıyla kullanıyorsanız, almanız gereken dozu doktorunuz hesaplayacaktır. Bu genellikle 2-3 günde bir uygulanmak üzere vücut ağırlığının her kg'si için 20-40 IU faktör VIII alfa kadar olmaktadır. Bununla birlikte, bazı vakalarda, özellikle genç hastalarda, daha kısa doz aralıkları ve daha yüksek dozlar gerekli olabilmektedir.

İhtiyaç duyulan doz, aşağıdaki formüller kullanılarak belirlenir:

Hesaplama I:

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

Hesaplama II:

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

Hemostazın sağlanması için gereken dozaj, kanama epizotunun tipine ve şiddetine göre değişmektedir.

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):

Hemorajinin derecesi / Cerrahi prosedürün tipi	Gerekli olan faktör VIII düzeyi (%) (İÜ/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 hematom	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	a) Bolus infüzyonlar şeklinde

	(preoperatif ve postoperatif)	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 (IU/kg/saat şeklinde). Doz hastanın günlük klirensi ve istenilen faktör VIII düzeylerine göre uyarlanarak, en az 7 gün sürdürülür.
--	-------------------------------	--

Her durum için kullanılacak miktar ve kullanma sıklığı, klinik etkililiğe göre uygulanmalıdır. Gerekli koşullar altında özellikle başlama dozunda, kullanılacak olan miktardan daha fazla kullanılabilir.

Tedavi sırasında, kullanılacak olan faktör VIII miktarının ayarlanması ve infüzyonun hangi sıklıkta uygulanacağını, doz kılavuzuna göre belirlenmesi tavsiye edilmektedir. Özellikle büyük cerrahi müdahaleler durumunda, yer değiştirme (süstitüsyon) tedavisinde doğru görüntülemenin gerçekleştirilmesi için pıhtılaşma analizi (plazma faktör VIII aktivitesi) vazgeçilmezdir. Faktör VIII'in farklı yarılanma ömrü ve geri kazanımı her bir hastaya göre değişiklik gösterebilir.

Uygulama şekli:

KOGENATE Bayer, IV enjeksiyon ile doğrudan kan dolaşımına uygulanır.

Bu preparat, bölüm 6.6'da açıklandığı şekilde çözülür.

Uygulama Hızı

0-68 yaş grubundaki hastaların yer aldığı klinik araştırmalardan elde edilen veriler dozun tamamının medyan 5 dakika içinde uygulandığını göstermektedir. Bununla birlikte, uygulama hızının her bir hastadaki bireysel yanıtı göre adapte edilmesi gerekmektedir (maksimum infüzyon hızı 2 ml/dak).

Ürün kullanıma hazırlandıktan sonra 3 saat içinde uygulanmalıdır.

Sürekli İnfüzyon

KOGENATE Bayer sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilmektedir. İnfüzyon hızının klerens ve hedeflenen FVIII seviyesine göre hesaplanması gerekmektedir. Majör ameliyat geçiren yetişkin hemofili A hastalarıyla yapılan klinik bir çalışmada KOGENATE Bayer için infüzyon hızının

aralığı 0.2 ila 3.6 ml/saat arasında değişmiştir. Örneğin; klerensi 3 ml/saat/kg olan 75 kg'lık bir hastada, %100 FVIII seviyesine ulaşılması için gereken başlangıç infüzyon hızı, 3 İÜ/saat/kg olacaktır. ml/saat cinsinden hesaplama için, İÜ/saat/kg şeklindeki infüzyon hızı ile kg (vücut ağırlığı)/solüsyon konsantrasyonu (İÜ/ml) çarpılmalıdır.

İnfüzyon hızının klerens ve hedeflenen FVIII seviyesine göre hesaplanması:

	Hedeflenen plazma FVIII seviyesi	İnfüzyon hızı, İÜ/kg	75 kg'lık bir hasta için İnfüzyon Hızı, ml/saat		
Klerens: 3ml/saat/kg			KOGENATE Bayer solüsyonunun konsantrasyonları		
			100 İÜ/ml	200 İÜ/ml	400 İÜ/ml
	%100 (1 İÜ/ml)	3.0	2.25	1.125	0.56
	%60 (0.6 İÜ/ml)	1.8	1.35	0.68	0.34
	%40 (0.4 İÜ/ml)	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. Sonraki infüzyon hızlarının gerçek FVIII seviyeleri ve ameliyat sonrasında her gün yeniden hesaplanan klerens temelinde aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanması gerekmektedir:

Klerens = infüzyon oranı/gerçek FVIII seviyesi.

Sürekli infüzyon sırasında, infüzyon torbaları 24 saatte bir değiştirilmelidir.

Başlangıçtaki infüzyon hızının hesaplanması için, ameliyat öncesi düşüş eğrisi yapılarak klerens elde edilebilmekte veya ortalama popülasyon değerinden başlanarak (3.0-3.5 ml/sa/kg) sonrasında uygun ayarlama yapılabilmektedir.

İnfüzyon hızı (İÜ/kg/saat) = Klerens (ml/sa/kg) x hedeflenen faktör VIII seviyesi (İÜ/ml)

Polivinil klorür (PVC) rezervuarlı ambulator pompalar kullanılarak klinik ve *in vitro* stabilite ortaya konmuştur. KOGENATE Bayer 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Rekombinant antihemofilik faktör pediyatrik hastalarda kullanılmak için uygundur. Dört yaşından küçük, daha önce tedavi görmemiş ya da minimal tedavi görmüş çocuklarda güvenlilik ve etkililik çalışmaları yürütülmüştür.

Geriatrik popülasyon:

KOGENATE Bayer 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 Bayer 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

- Preparatın bileşenlerine karşı bilinen intolerans ya da alerjik reaksiyonlar,
- Fare ya da hamster proteinlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipersensitivite

Alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları KOGENATE Bayer kullanımında mümkündür. Ürün, faktör VIII haricinde fare, hamster proteinleri ve insan proteinleri parçacıkları içerir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

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 güncel tıbbi standartlara uyulmalıdır.

İnhibitörler

Faktör VIII'e karşı nötralizan antikorların (inhibitörler) oluşumu hemofili A bireylerinin yönetiminde bilinen bir komplikasyondur. Bu inhibitörler genellikle faktör VIII pıhtılaşma aktivitesine karşı yönlendirilen IgG immunoglobulinlerdir ve plazma mL'si başına plazmanın değiştirilmiş Bethesda Birimleri (BB) ölçülür. İnhibitör gelişimi riski, diğer faktörler arasında antihemofilik faktör VIII'e maruz kalma ile ve genetik faktörlerle ilişkilendirilir, bu risk ilk 20 mazruziyet gününde en yüksek noktaya ulaşır. Nadiren, inhibitörler ilk 100 mazruziyet gününden sonra gelişebilir.

İnhibitörlerin tekrarlaması (düşük titre) vakaları, daha önce inhibitor hikayesi olan ve 100 maruziyet gününden sonra bir faktör VIII ürününden diğerine geçen hastalarda gözlenmiştir. Bu nedenle, herhangi bir ürün değişimini takiben hastaların inhibitör oluşumu açısından dikkatlice izlenmesi tavsiye edilir.

Genel olarak, pıhtılaştırıcı faktör VIII ürünü ile tedavi edilen tüm hastalar, uygun klinik gözlem ve laboratuvar testleri ile inhibitör oluşumu açısından dikkatlice izlenmelidir. Eğer istenilen faktör VIII plazma aktivite seviyesine ulaşılamaz ise veya uygun dozla kanama kontrol altına alnamazsa, o zaman faktör VIII inhibitörü varlığını belirlemek için bir test yapılmalıdır. Yüksek seviyede inhibitörlü hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer terapötik seçenekler düşünülmelidir. Bu hastaların yönetimi, hemofili ve faktör VIII inhibitörlü hasta tedavisinde deneyimli hekimler tarafından gerçekleştirilmelidir.

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.

Pıhtılaşma FVIII ile tedavi sonucunda normalize edildiğinde, kardiyovasküler risk faktörleri veya hastalıkları olan hemofilik hastalar, kardiyovasküler olay geliştirme 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 geliştirme açısından hemofilik olmayan hastalarla aynı riski taşıyabilir. Sonuç olarak hastalar kardiyak risk faktörleri bakımından incelenmeli ve izlenmelidir.

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

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

Bu tıbbi ürün, flakon başına 1 mmol'den daha düşük miktarda sodyum içermektedir (23 mg), bir diğer deyimle esas olarak 'sodyum içermediği kabul edilir'.

Bu tıbbi ürün; flakon başına 28 mg sukroz içerir ancak kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

KOGENATE Bayer'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 Bayer'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 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Hemofili A'nın kadınlarda ender olması nedeniyle KOGENATE Bayer'in gebelikte kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır. KOGENATE Bayer'in gebelikte kullanımının föetal 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 Bayer'in laktasyon döneminde kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle yararının potansiyel risklere karşı açıkça ortaya konulduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite: KOGENATE Bayer ile hayvanlarda üreme çalışmaları yürütülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KOGENATE Bayer'in araba ve makine kullanma yetileri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Rekombinant faktör VIII ürünlerinin kullanımında aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar (anjiyo ödem, yanma, uygulama bölgesinde batma, üşüme, kızarıklık, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, uyuşukluk, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma, karıncalanma, kusma, hırıltı dahil) ve bazı vakalarda şiddetli anafilaksi (şok dahil) görülmüştür. Özellikle ciltle ilgili reaksiyonlar daha yaygın görülebilir ancak şiddetli anafilaksi (şok dahil) gelişimi nadir olarak düşünülür.

Hemofili A hastaları faktör VIII'e karşı nötralizan antikorlar (inhibitörler) geliştirebilir. Bu durum yetersiz klinik cevap olarak kabul edilir. Bu vakalarda uzman bir hemofili merkezine başvurulması tavsiye edilir.

En yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonu, nötralize edici antikorların oluşumudur (önceden tedavi almamış veya minimal tedavi almış olan hastalarda ağırlıklı olmak üzere).

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

Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: *Faktör VIII'e karşı inhibitör oluşumu

Yaygın olmayan: ** Faktör VIII'e karşı inhibitör oluşumu

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)

* HTGH (Daha önce hiç tedavi görmemiş hastalar) / MTGH (minimal tedavi görmüş hastalar) klinik çalışmalarında rapor edilmiştir.

** TGH (Daha önce tedavi görmüş hastalar) ve PSC (pazarlama sonrası çalışmalar)'de rapor edilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

Inhibitör gelişimi

Daha önce tedavi edilmeyen ve edilen hastalarda (HTGH / TGH) inhibitör gelişimi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Klinik çalışmalarda, KOGENATE Bayer daha önce tedavi edilmemiş 37 hastada (HTGH) ve artık FVIII:C < 2 IU/dl olan minimum düzeyde tedavi edilmiş 23 pediatrik hastada (MTGH, ≤ 4 maruziyet günü olarak tanımlanır) kanama epizotlarının tedavisinde kullanılmıştır. KOGENATE Bayer ile tedavi edilen 37 HTGH hastasından 5'i (%14) ve 23 MTGH hastasından 4'ü (%17) ilacı kullandıkları 20 gün içinde inhibitör geliştirmiştir. Toplamda, 60 hastadan 9'u (%15) inhibitör geliştirmiştir. Bir hasta takip edilemezken, bir hasta çalışma sonrası takip sırasında düşük titrelili inhibitör geliştirmiştir.

Gözlemsel bir çalışmada, şiddetli hemofili A'sı olan daha önce tedavi edilmemiş hastalarda KOGENATE Bayer ile inhibitör gelişimi insidansı 64/183 (%37.7) olarak bulunmuştur (75 maruziyet gününe kadar takip edilmiştir).

Daha önce tedavi edilen ve 4 yıla kadar takip edilen 73 hastayla (PTP, ≥ 100 maruziyet günü olarak tanımlanır) yapılan klinik çalışmalarda hiçbir de-novo inhibitör gelişimi gözlemlenmemiştir.

KOGENATE Bayer'in 1000'den fazla hastayı içeren kapsamlı ruhsat sonrası gözlemsel çalışmalarında aşağıdakiler gözlemlenmiştir: PTP'lerin %0.2'den azı de-novo inhibitör geliştirmiştir.

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: B02B D02

Etki mekanizması

KOGENATE Bayer, etkili hemostaz için geçici olarak eksik olan pıhtılaşma faktörü VIII'in yerine geçer.

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.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) bütün hemofili hastalarında uzamış bulunur. aPTT belirlenmesi, faktör VIII'in biyolojik aktivitesi için geleneksel bir *in vitro* tayin yöntemidir. rFVIII tedavisi, etkili doz uygulaması süresince aPTT değerini normalize eder.

Klinik Etkililik

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

Hipersensitivite

Çalışmalar sırasında, hiçbir hasta preparatta bulunan fare proteini veya hamster proteini eser miktarlarına karşı klinik olarak ilgili antikor titreleri geliştirmemiştir. Bununla birlikte, yatkınlığı olan belirli hastaların preparattaki bileşenlere karşı (ör. fare ve hamster proteini eser miktarları) alerjik reaksiyon geliştirme olasılığı vardır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İmmün Tolerans Tedavisi (ITT)

FVIII'e inhibitör geliştiren hemofili A hastalarında immün tolerans tedavisi (ITT) ile ilgili veri toplanmıştır. 40 hastada retrospektif değerlendirme yapılmış, 39 hasta ise prospektif- araştırmacı tarafından başlatılan klinik çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler; KOGENATE Bayer'in immün tolerans oluşturduğunu göstermektedir.

İmmün tolerans elde edilen hastalarda, KOGENATE Bayer 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

KOGENATE Bayer, IV enjeksiyon yöntemi ile doğrudan kan dolaşımına uygulandığından geçerli değildir.

Dağılım

Özel bir dağılım çalışması gerçekleştirilmemiştir, ancak KOGENATE Bayer 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 Bayer, biyolojik aktivitesini de gösterdiği koagülasyon kaskadının aktivasyonu sırasında metabolize edilir.

Eliminasyon

KOGENATE Bayer uygulamasından sonra, doruk 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'edekine benzer bir değerdir. KOGENATE Bayer'in yarılanma ömrü verileri 24 haftalık özel bir tedavi sonrasında değişmeden kalmıştır; bu da sürekli etkililiği ve FVIII inhibisyonu oluşmadığını göstermektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum verisi saptanmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

KOGENATE Bayer 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, üreme toksisitesi, kronik toksisite ve karsinogenesis gibi tekrarlı uygulamalı spesifik çalışmalar yapılmamıştır.

KOGENATE Bayer'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. KOGENATE Bayer'in hayvanlar üzerinde beklenen maksimum klinik dozun 10 ila 40 katı aralığında uygulanan dozlarının *in vivo* değerlendirmesi de KOGENATE Bayer'in mutajenik potansiyeli olmadığını gösterir.

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 diğer tıbbi ürünler veya çözücüler ile karıştırılmamalıdır.

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

6.3. Raf ömrü

30 ay.

Kullanıma hazırlandıktan sonra 3 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

KOGENATE Bayer 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'ye kadar) saklanabilir.

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

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.

Ürün PVC torbalar içerisinde sürekli infüzyon şeklinde uygulanacağı zaman 30°C'yi geçmeyen sıcaklıkta fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat stabildir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir KOGENATE Bayer ambalajı aşağıdakileri içerir:

- 1 adet liyofilize toz içeren flakon (gri halogenobütil kauçuk tıpa ve lake kaplı, plastik flip-off uca sahip alüminyum contalı 10 mL'lik saydam silika kaplı tip 1 cam flakon)
- 1 adet 2.5 mL enjeksiyonluk su içeren ayrı kullanıma hazır pistonlu enjektör (çapraz bağlı silikon kaplı, floropolimer ile lamine edilmiş gri bromobütil kauçuk tıpalı saydam, renksiz tip I borosilikat tübüler cam)
- 1 adet flakon adaptörü
- 1 adet damar açma seti
- 2 adet tek kullanımlık alkollü mendil
- 2 adet kuru mendil
- 2 adet flaster

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

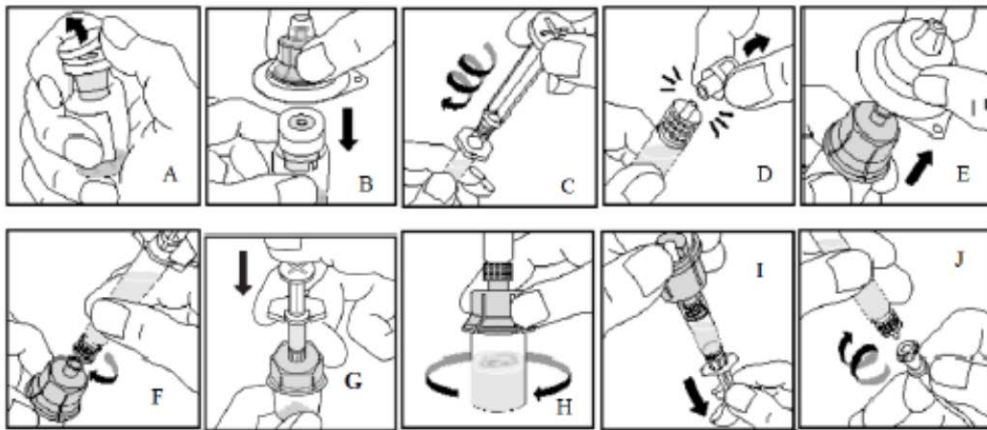
İnfüzyon için bu ürün aseptik koşullar altında hazırlanmalıdır. Ambalajın herhangi bir bileşeni açılmış veya hasar görmüşse, bu bileşeni kullanmayın.

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

KOGENATE Bayer 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. Filtrasyon, flakon adaptörü kullanılarak elde edilebilir.



1. Hem açılmamış flakonun hem de enjektörü elinizde, rahat hissedebileceğiniz bir sıcaklığa gelene kadar ısıtınız (37°C’yi aşmayınız).
2. Flakonun koruyucu kapağını çıkarınız (A), ardından kauçuk tıpayı alkol ile temizleyiniz; işlem sırasında kauçuk tıparları ellememeye dikkat ediniz.
3. Ürün flakonunu sağlam, kaymaz bir yüzey üzerine yerleştiriniz. Flakon adaptörünün plastik yuvası üzerindeki kağıt örtüyü soyarak çıkarınız. Adaptörü, plastik yuvasından çıkarmayınız. Adaptör yuvasını tutarak ürün flakonun üzerine yerleştiriniz ve sıkıca aşağı yönde bastırınız (B). Adaptör, flakon kapağı üzerine bir “tık” sesi çıkararak geçecektir. Bu aşamada adaptör yuvasını çıkarmayınız.
4. Piston çubuğunu en üst kısmından kavrayınız ve kartonu çıkarınız. Piston çubuğunun kenarlarını ve vidalarını ellememeye dikkat ediniz. Kullanıma hazır steril enjeksiyonluk su enjektörünü dik tutunuz, piston çubuğunu şekilde gösterildiği gibi kavrayınız ve saat yönünde çevirerek çubuğu, vidalı tıpa içine takınız (C).
5. Enjektörü gövdesinden tutarak, enjektör kapağını ucundan çekerek koparınız (D). Enjektör ucu ellerinizle ya da başka bir yüzeyle temas etmemelidir. Daha sonra kullanmak üzere enjektörü kenara koyunuz.
6. Şimdi adaptör yuvasını çıkarıp atınız (E).
7. Kullanıma hazır enjektörü, saat yönünde çevirerek vidalı flakon adaptörüne takınız (F).

8. Piston çubuğunu hafifçe aşağı doğru bastırarak seyrelticiyi enjekte ediniz (G).
9. Tüm materyal çözülene kadar flakonu kendi çevresinde döndürünüz (H). Flakonu çalkalamayınız. Tozun tamamen çözüldüğünden emin olunuz. Uygulamadan önce partikül madde ya da renk bozukluğu olup olmadığını bakarak kontrol ediniz. Gözle görülür partiküller içeren ya da bulanık görünümde olan çözeltileri kullanmayınız.
10. Flakonu uç kısmından, flakon adaptörü ve enjektörün yukarisından tutunuz (I). Pistonu dışa doğru yavaşça ve düz bir çizgi takip ederek çekerek doldurunuz. Flakonun tüm içeriğinin enjektör içine çekildiğinden emin olunuz.
11. Pistonu yerinde sabit tutarak enjektörü flakon adaptöründen çıkarınız (flakon adaptörü, flakon üzerinde kalmalıdır). Enjektörü, damar açma setine takınız ve enjektöre kan girmediğinden emin olunuz (J).

Çözelti ve kapak uygun olduğunda, parenteral müstahzarlar uygulanmadan önce partikülat madde ve renk bozukluğu açısından görsel olarak incelenmelidir.

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

2016/109

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22/02/2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ