

## 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

OCTANATE 1000 IU IV enjeksiyonluk çözelti tozu ve çözücü

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakonda:

1000 IU İnsan Koagülasyon Faktörü VIII

Yaklaşık olarak mL başına  $\leq 60$  IU von Willebrand Faktörü (VWF:RCo)

10 mL enjeksiyonluk su ile rekonstitüe edilen ürün yaklaşık 100 IU/mL\* İnsan Koagülasyon Faktörü VIII içerir.

\*Potens (IU), Avrupa Farmakopesi kromojenik tayin yöntemi kullanılarak saptanır. OCTANATE 1000 IU spesifik aktivitesi yaklaşık  $\geq 100$  IU/mg proteindir.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

#### Yardımcı madde:

Bu tıbbi ürünün her bir dozunda 1,75 mmol (40 mg)'a kadar sodyum bulunur.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Toz beyaz veya soluk sarı, ayrıca ufalanabilir katı görünümünde.

Çözücü berrak, renksiz sıvıdır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik Endikasyonlar

OCTANATE 1000 IU, Hemofili A'lı (konjenital Faktör VIII eksikliği olan) hastalarda kanama profilaksisi ve tedavisinde kullanılır.

OCTANATE, tüm yaş gruplarında kullanılabilir.

Preparat, farmakolojik olarak etkin miktarda von Willebrand Faktör içermediğinden von Willebrand hastalığında endike değildir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedaviye, hemofili tedavisinde uzman bir hekim gözetiminde başlanmalıdır.

#### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

##### Tedavinin izlenmesi

Tedavinin uygulanması sırasında, uygulanacak dozun ve enjeksiyonların tekrarlama sıklığının belirlenmesi için, yol gösterici olarak Faktör VIII düzeylerinin uygun şekilde tayini önerilir. Her hastanın tedavi yanıtı farklıdır, farklı yarılanma ömürleri ve iyileşme gösterir. Vücut ağırlığına dayanan doz nedeniyle normalden daha fazla veya daha düşük kilolu kişilerde dozda ayarlama yapılması gerekebilir. Özellikle majör cerrahi girişim durumunda, yerine koyma tedavisinin, koagülasyon analizi (plazma Faktör VIII aktivitesi) ile kesin ve titiz bir şekilde izlenmesi şarttır.

#### Pozoloji:

Yerine koyma tedavisinin dozu ve süresi, Faktör VIII eksikliğinin şiddetine, kanamanın yeri ve büyüklüğüne ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan Faktör VIII ünite miktarı, Faktör VIII ürünleri için Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel konsantrasyon standardı olan International Units (IU) ile ifade edilir. Plazmada Faktör VIII aktivitesi ise yüzde oranı (normal insan plazmasına göre) veya tercihen International Unit (plazmadaki Faktör VIII için Uluslararası Standarda göre) olarak ifade edilir.

1 International Unit (IU) Faktör VIII aktivitesi, 1 mL normal insan plazmasında bulunan Faktör VIII miktarına eşdeğerdir.

#### Talebe bağlı tedavi (on-demand therapy)

Gerekli Faktör VIII dozu, 1 IU Faktör VIII/kg vücut ağırlığı miktarının plazma Faktör VIII aktivitesini, normal aktivitenin %1.5 – 2'si kadar yükselttiği şeklindeki ampirik bilgi esas alınarak hesaplanır. Gerekli doz aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir:

$$\text{Gerekli ünite} = \text{vücut ağırlığı (kg)} \times \text{istenen Faktör VIII artışı (\%)} \text{ (IU/dL)} \times 0,5$$

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığı her zaman her hastadaki klinik etkinliğe bağlı olarak ayarlanmalıdır.

Aşağıdaki kanama durumlarında, Faktör VIII aktivitesi söz konusu sürede, tabloda verilen plazma aktivite seviyesinin (normalin %'si şeklinde) altına düşmemelidir. Aşağıdaki tablo kanamalarda ve cerrahide doz ayarlama rehberi olarak kullanılabilir:

Kanama derecesi / Cerrahi işlem türü	Gerekli FVIII seviyesi (%) (IU/dL)	Doz sıklığı (saat) / Tedavi süresi (gün)
<b>Kanama:</b>		
Erken hemartroz, kas kanaması veya oral kanama	20–40	Her 12–24 saatte bir tekrarlanır. En az 1 gün olmak üzere, ağrı ile kendini belli eden kanama duruncaya veya iyileşme

		sağlanıncaya kadar
Daha yoğun hemartroz, kas kanaması veya hematoma	30–60	İnfüzyon, 3-4 gün veya daha uzun süreyle ağrı veya akut sakatlık geçinceye kadar her 12-24 saatte bir tekrarlanır.
Hayati tehlike taşıyan kanamalar	60–100	Tehlike ortadan kalkıncaya kadar her 8–24 saatte bir infüzyon tekrarlanır.
Cerrahi:		
<i>Minör cerrahi</i> Diş çekimi dahil	30–60	Her 24 saatte bir, en az 1 gün olmak üzere, iyileşme sağlanıncaya kadar.
<i>Majör cerrahi</i>	80–100 (operasyon öncesi ve sonrası)	Her 8–24 saatte bir, yara yeterli derecede iyileşinceye kadar infüzyon tekrarlanır. Daha sonra en az 7 gün daha FVIII aktivitesini %30-%60'ta tutmak için tedavi uygulanır.

### Profilaksi

Ağır Hemofili A hastalarında kanamaya karşı uzun vadeli profilaksi için olağan doz, 2-3 günlük aralıklarla, 20–40 IU/kg Faktör VIII'dir.

Bazı durumlarda, özellikle daha genç hastalarda daha kısa doz aralıkları veya daha yüksek dozlar gerekli olabilir.

### Sürekli infüzyon

Cerrahiden önce bir farmakokinetik analiz yapılarak bir klerens tahmini elde edilmelidir.

Başlangıç infüzyon hızı aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

Klerens x istenen kararlı durum seviyesi=infüzyon hızı (IU/kg/saat).

Klerens, sürekli infüzyonun ilk 24 saatinden sonra, ölçülen seviye ve bilinen infüzyon hızı ile birlikte kararlı durum denklemi kullanılarak, her gün yeniden hesaplanmalıdır.

### **Uygulama şekli**

İntravenöz kullanılır.

Uygulama hızının dakikada 2-3 mL'yi geçmemesi tavsiye edilir.

Ürünün uygulamadan önce sulandırılması ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda minimum konsantrasyonda ve pratik olarak mümkün en yavaş infüzyon hızıyla uygulanmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

6 yaş ve daha küçük 15 çocukta yapılan bir klinik çalışmada, çocuklar için özel bir doz gerekliliği saptanmamıştır. Tedavi ve profilaksi için pozoloji, yetişkinler ve çocuklar için aynıdır. Çocuklarda, doz vücut ağırlığına göre ayarlanarak kullanılabilir. İnfüzyon hızı yavaş olmalıdır.

### **Geriyatrik popülasyon:**

65 yaşının üzeri yaşlı kişilerde doz ayarlaması ve minimum infüzyon hızıyla uygulama gereklidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin madde veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### **Virüs güvenliliği**

OCTANATE, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak varyant **Creutzfeldt-akob (v- CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. OCTANATE’de varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jakob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.**

**Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içinde bulunma ihtimali mevcuttur.**

**HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs 19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda (hemolitik anemi gibi) tehlikeli olabilir.**

**Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.**

#### Ayrıca:

OCTANATE kullanılması gerekiyorsa, hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşuların (Hepatit A, Hepatit B vb) yaptırılması önerilebilir.

Hastalar açısından OCTANATE her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

#### Hipersensitivite

OCTANATE ile alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları görülme olasılığı vardır. Ürün, Faktör VIII dışında eser miktarda insan proteinleri içerir. Hastalara, eğer hipersensitivite semptomları ortaya çıkarsa bu ilacın kullanımını derhal durdurmaları ve derhal hekimleri ile temasa geçmeleri söylenmelidir. Hastalar, kurdeşen, jeneralize ürtiker, göğüste daralma,

hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Şok durumunda, standart şok tedavisi uygulanmalıdır.

### Inhibitörler

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 immünglobulinleridir 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 yaşam boyu devam eder, bununla birlikte risk yaygın değildir.

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 ulaşamazsa 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.

### Kardiyovasküler olaylar

Kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalarda, FVIII ile yerine koyma tedavisi kardiyovasküler riski arttırabilir.

### Kateter ile ilişkili komplikasyonlar

Eğer santral venöz kateter (CVAD) takılması gerekli olursa, lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter yerinde tromboz dahil CVAD ile ilişkili komplikasyon riski dikkate alınmalıdır.

### Bulaşıcı ajanlar

İnsan kanı ve plazmasından hazırlanan ilaçların kullanımından kaynaklanan enfeksiyonları önlemek için alınan standart tedbirler arasında, donörlerin seçimi, her bir bağışın ve plazma havuzunun spesifik enfeksiyon ajanlarına ait belirteçler açısından taranması, virüs inaktivasyonu/ uzaklaştırılması için etkili üretim aşamalarının dahil edilmesi bulunur. Buna rağmen, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ilaçlar kullanıldığında, bulaşıcı enfeksiyon ajanlarının bulaşması olasılığı tamamen ortadan kaldırılamayabilir. Bu durum, bilinmeyen veya yeni çıkan virüsler ile diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin HIV, HBV ve HCV gibi zarflı virüsler ile zarfsız olan HAV virüsü için etkili olduğu kabul edilir. Parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı bu önlemlerin etkisi sınırlı olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, hamile kadınlar (fetal enfeksiyon) ve immün yetersizliği veya yüksek eritropoiezi (örneğin, hemolitik anemi) olan kişilerde önemli olabilir.

İnsan plazmasından üretilen Faktör VIII ürünlerini düzenli/tekrarlanan şekilde alan hastalar için uygun aşılama (hepatit A ve B) yapılması dikkate alınmalıdır.

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

arasında bağlantı kurulabilmesi için, hastaya her OCTANATE 1000 IU uygulamasında ürünün adının ve seri numarasının kaydedilmesi şiddetle önerilir.

Bu ilacın her bir dozunda 1,75 mmol (40 mg)'a kadar sodyum bulunur. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Pediyatrik popülasyon

Listelenen uyarı ve önlemler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

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

İnsan kogaülasyon faktör VIII ürünlerinin diğer tıbbi ürünlerle herhangi bir etkileşimi bildirilmemiştir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

OCTANATE 1000 IU'nun, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin özel bir öneri veya tedavi sırasında veya sonrasında doğum kontrolünün gerekli olduğuna dair herhangi bir bilgi söz konusu değildir.

##### **Gebelik dönemi**

Faktör VIII ile hayvanlarda üreme çalışmaları yapılmamıştır. Hemofili A'nın kadınlarda görülme sıklığının çok düşük olması nedeniyle, gebelerde Faktör VIII kullanımına ait deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle OCTANATE 1000 IU gebe kadınlarda kesin gerekli ise kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Hemofili A'nın kadınlarda görülme sıklığının çok düşük olması nedeniyle, süt veren annelerde Faktör VIII kullanımına ait deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle OCTANATE 1000 IU laktasyon döneminde sadece kesin gerekli ise kullanılmalıdır.

##### **Üreme yeteneği/fertilite**

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımına 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, hipotansiyon,

letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum yer alabilir) seyrek olarak gözlenmiştir ve bazı olgularda şiddetli anafilaksiye kadar ilerleyebilir (şok dahil).

Seyrek durumlarda ateş olabilir.

OCTANATE da dahil olmak üzere Faktör VIII ile tedavi edilmiş hemofili A hastalarında nötralize edici antikolar (inhibitörler) gelişebilir (Bkz. Bölüm 5.1). Bu tür inhibitörler ortaya çıkarsa, durum kendini yetersiz klinik yanıt şeklinde gösterecektir. Bu gibi durumlarda, konu hakkında uzman bir hemofili merkeziyle bağlantı kurulması önerilir.

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlilik bilgisi için Bölüm 4.4'e bakınız.

#### Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Aşağıda verilen tablo, 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.

MedDRA Standart Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	Seyrek
	Anafilaktik şok	Çok seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	FVIII inhibisyonu	Yaygın olmayan (TGH'ler)*
		Çok yaygın (HTGH'ler)*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş	Seyrek
Araştırmalar	Anti FVIII antikor pozitifliği	Seyrek

\*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, tipi ve şiddeti erişkinlerle aynıdır.

### 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](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

İnsan Koagülasyon Faktörü VIII ile doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler: Kan Koagülasyon Faktörü VIII

ATC-Kodu: B02BD02

Etki mekanizması:

Faktör VIII/von Willebrand Faktör kompleksi farklı fizyolojik fonksiyonlara sahip iki molekülden (FVIII ve vWF) oluşur. Faktör VIII, hemofilik bir hastaya enjekte edildiğinde, hastanın dolaşımındaki von Willebrand Faktörüne bağlanır.

Aktive edilmiş FVIII, aktive edilmiş Faktör IX'un kofaktörü gibi davranır, Faktör X'un aktive edilmiş Faktör X'a dönüşümünü hızlandırır. Aktive Faktör X, protrombini trombine dönüştürür. Trombin, fibrinojeni fibrine dönüştürür ve pıhtı oluşur.

Hemofili A, kan koagülasyonunun cinsiyete bağlı kalıtsal bir bozukluğudur, Faktör VIII:C seviyesinin düşmesi sonucu oluşur ve eklemelerin, kasların veya iç organların kendiliğinden veya kazara ya da cerrahi travmalar nedeni ile çok miktarda kanaması ile sonuçlanır. Plazmada Faktör VIII seviyesi yerine koyma tedavisi ile yükseltilir, böylece faktör yetmezliği ve kanama eğilimi geçici olarak düzeltilir.

Şu dikkate alınmalıdır: Farklı faktör konsantreleri ve farklı klinik çalışmalar arasında yıllık kanama oranı (ABR) karşılaştırılabilir değildir.

### Daha önce tedavi edilmemiş hastalar (TGH)

FVIII'e karşı antikor gelişimi asıl olarak daha önce tedavi edilmemiş hastalarda ortaya çıkar. OCTANATE'ın bu hastalardaki immünojenisitesini araştıran açık tasarımlı bir prospektif çalışmaya 51 hasta dahil edilmiştir. 20 hasta primer olarak talebe bağlı olarak (on demand) ve 31 hasta da profilaktik olarak tedavi edilmiştir. 44 hasta immünojenisite değerlendirme kriterlerini (yani, >50 ED ve FVIII:C <%1) karşılamıştır. İnhibitör gelişen 5 hastanın ikisinde (bir tanesi yüksek titreli, bir tanesi düşük titreli inhibitör taşıyan), inhibitörler, doz veya tedavi sıklığında bir değişiklik olmaksızın, normal OCTANATE tedavisi ile ortadan kaybolmuştur. Tüm inhibitörler talebe bağlı tedavi edilen hastalarda saptanmıştır. Yüksek titreli ve düşük titreli inhibitör gelişimi için geçen ortalama süre, sırası ile 10 ED (aralık 3-19) ve 48 ED'dir.

OCTANATE, halen devam eden gözlemsel bir klinik çalışmada, immün tolerans indüksiyon (ITI) tedavisi açısından değerlendirilmektedir.

Bugüne kadar ITI için OCTANATE tedavisi almış 69 hastada yapılan bir ara analizde, 49 hasta çalışmayı tamamlamıştır. İnhibitörlerin başarılı bir şekilde elimine edildiği hastalarda aylık kanama oranları anlamlı şekilde düşmüştür.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

İnsan plazma koagülasyon Faktörü VIII (tozdan), insan plazmasının normal bir bileşenidir ve endojen Faktör VIII gibi hareket eder.

### Emilim:

İnfüzyonla verildiğinden doğrudan kana geçer.

### Dağılım:

Ürünün enjekte edilmesinden sonra Faktör VIII'in yaklaşık 2/3 – 3/4'ü dolaşımında kalır. Plazmada ulaşılan Faktör VIII aktivite seviyesi önceden tahmin edilen Faktör VIII aktivitesinin %80 - %120'si arasında olmalıdır.

### Eliminasyon:

Plazma Faktör VIII aktivitesi iki fazlı, eksponansiyel yıkıma uğrar. Başlangıç fazında, damar içi ve diğer bölümler (vücut sıvısı) arasında dağılım söz konusu olup plazmadan eliminasyon yarı ömrü 3 – 6 saattir. Daha yavaş olan sonraki fazda ise (muhtemelen Faktör VIII tüketimini yansıtmaktadır) yarı ömür 8–20 saat arasında değişmekte olup ortalama 12 saattir. Bu gerçek biyolojik yarılanma ömrünü yansıtmaktadır.

OCTANATE için 10 ve 14 Hemofili A hastası ile yapılan farmakokinetik çalışmalarda sırası ile aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

	İyileşme (% x IU-1 x kg)	EAA*norm (% x saat x IU-1 x kg)	Yarılanma ömrü (saat)	MRT* (saat)	Klerens (mL x saat-1 x kg)
Çalışma 1, n=10 Ortalama ± SD*	2,4 ± 0,36	45,5 ± 17,2	14,3 ± 4,01	19,6 ± 6,05	2,6 ± 1,21
Çalışma 2, n=14 Ortalama ± SD*	2,4 ± 0,25	33,4 ± 8,50	12,6 ± 3,03	16,6 ± 3,73	3,2 ± 0,88

EAA\* = eğri altındaki alan

MRT\* = ortalama rezidans süresi

SD\* = standart sapma

## 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

OCTANATE'in üretimi sırasında viral inaktivasyon SD yönteminde solvent/deterjan reaktifi olarak kullanılan tri-n-bütilfosfat (TNBP) ve polisorbata 80 (tween 80), ile ilgili mevcut toksikolojik veriler (Polisorbata 80 için sınırlı olmakla birlikte) öngörülen insan maruziyetlerinde advers etkilerin beklenmediğini gösterir.

Bu reaktifler, vücut ağırlığının her bir kilogramı için önerilenden birkaç kat daha fazla dozda laboratuvar hayvanlarında toksik etki göstermemiştir. Her iki madde için de mutajenik potansiyel gözlenmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Sodyum sitrat  
Sodyum klorür  
Kalsiyum klorür  
Glisin

Çözücü

Enjeksiyonluk su

### 6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığı için, bu ürün, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Sadece ürünle birlikte sağlanan enjeksiyon/infüzyon setleri kullanılmalıdır. Çünkü insan Koagülasyon Faktörü VIII'in bazı enjeksiyon/infüzyon ekipmanının iç yüzeyine adsorpsiyonu sonucunda tedavi başarısızlığa uğrayabilir.

### 6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

Sulandırılan çözelti derhal kullanılmalıdır ve sadece tek kullanım içindir.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

+2 - +8 °C'de (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

Flakonu ışıktan korumak için dış ambalajı içinde saklayınız.

Sulandırdıktan sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

OCTANATE 1000 IU ambalajı içinde;

- 1 toz flakonu (tip I cam), tıpa (klorobutil veya bromobutil kauçuk) ve geçme kapak
- 1 çözücü flakonu (10 mL enjeksiyonluk su ) (tip I cam), tıpa (klorobutil veya bromobutil kauçuk) ve geçme kapak
- 1 tıbbi cihaz içeren ekipman paketi (1 tek kullanımlık enjektör, 1 transfer seti [1 iki uçlu iğne ve 1 filtre iğnesi ], 1 kelebek set)
- 2 alkollü mendil

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

- Lütfen bütün talimatları dikkatlice okuyunuz ve uygulayınız.
- OCTANATE'ı son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.
- Aşağıda anlatılan işlem sırasında tam sterilite sağlanmalıdır.
- Sulandırılmış çözelti uygulamadan önce görsel olarak parçacıkların varlığı ve renk değişimi açısından kontrol edilmelidir.

- Çözelti berrak veya hafif opalesan olmalıdır. Bulanık veya içinde çökeltiler bulunan çözeltileri kullanmayınız.
- Hazırlanan çözeltiyi, mikrobiyal kontaminasyondan kaçınmak için, hemen kullanınız.
- Sadece bu ilacın ambalajıyla sağlanan enjeksiyon setini kullanınız. Başka enjeksiyon/infüzyon setlerinin kullanılması, ek risklerin ortaya çıkmasına ve tedavinin başarısız olmasına neden olabilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **Rekonstitüsyon hazırlama talimatları:**

**1.** Bu ilacı buzdolabından alıp hemen kullanmayınız. Kapalı flakonlardaki toz ve çözücünün (enjeksiyonluk su) oda sıcaklığına gelmesini bekleyiniz.

**2.** Tozun ve suyun bulunduğu flakonların geçme kapaklarını çıkarınız ve her iki şişenin lastik tıplarını ambalaj içinde sağlanan alkollü mendillerden biri ile temizleyiniz.

**3.** İki uçlu iğnenin kısa ucunun koruma kapağını çıkartınız ve iğnenin açıkta kalan kısmının hiçbir yere değmemesine dikkat ediniz.

Daha sonra suyun bulunduğu flakonun lastik tıpasını tam ortadan, iğneyi dik tutarak deliniz. Su flakonundan sıvıyı tamamen çekmek için iğne, tıpayı iyice delecek ve flakonun içinden görülecek şekilde batırılmalıdır.

**4.** İki uçlu iğnenin uzun olan diğer ucunun koruma kapağını çıkartınız, iğnenin açıkta kalan kısmının hiçbir yere temas etmemesine dikkat ediniz.

Su flakonunu aşağıya yani tozun bulunduğu flakonun üzerine doğru çeviriniz ve hızlı bir şekilde iğnenin uzun olan ucuyla toz flakonunun lastik tıpasını tam ortadan deliniz. Toz flakonundaki vakum suyu çekecektir.

**5.** İki uçlu iğneyi boş su flakonu ile birlikte tozun bulunduğu flakondan çekiniz. Flakonu, konsantr tamamiyle çözünene kadar yavaşça sallayınız. OCTANATE 1000 IU oda sıcaklığında çok çabuk çözünecektir. Oda sıcaklığında hazırlama süresi 10 dakikadan daha azdır.

Çözücü ile hazırlandıktan sonra, OCTANATE 1000 IU intravenöz olarak uygulanır. Çözelti berrak veya hafif opalesan olmalıdır. Bulanık veya tortu bulunan çözeltileri kullanmayınız.

Hazırlanan ürün partikül ve renk kaybı için kullanımdan önce incelenmelidir.

Hazırlanan çözelti hemen kullanılmalıdır ve yalnızca tek kullanım içindir.

### **Enjeksiyon için talimatlar:**

Enjeksiyon öncesi ve Faktör VIII enjeksiyonu esnasında önlem olarak hastanın nabızı ölçülmelidir. Nabızda belirgin bir artış görüldüğü takdirde enjeksiyon hızı azaltılmalı veya kısa bir süre için uygulama kesilmelidir.

**1.** Toz yukarıda bahsedildiği gibi sulandırıldıktan sonra, filtre iğnesinin koruma kapağını çıkartınız ve konsantr flakonunun lastik tıpasını deliniz.

**2.** Filtre iğnesinin kapağını çıkartınız ve enjektöre takınız.

**3.** Flakonu enjektörle birlikte aşağıya doğru çeviriniz ve çözeltiyi enjektöre çekiniz.

4. Enjeksiyon bölgesini ambalaj içinde sağlanan alkollü mendillerden biri ile temizleyiniz.
5. Filtre iğnesini enjektörden ayırınız ve kelebek infüzyon iğnesine takınız.
6. Kelebek infüzyon iğnesini seçilmiş olan damarın içine sokunuz.
7. Çözeltiyi dakikada 2-3 mL hızla damara enjekte ediniz.

Bir tedavide bir flakondan fazla OCTANATE 1000 IU toz kullanılacak ise, aynı kelebek infüzyon iğnesi ve enjektör kullanılabilir. Filtre iğnesi tek kullanım içindir. Çözelti enjektöre çekilirken her zaman yeni bir filtre iğnesi kullanılır.

Sadece ürünle birlikte sağlanan enjeksiyon seti kullanılmalıdır. Diğer enjeksiyon/infüzyon setlerinin kullanımı ek risklere ve tedavi başarısızlığına sebep olabilir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Berk İlaç İthalat ve Pazarlama A.Ş.  
Poligon Mah. Sarıyer Cad. ABC Plaza No: 117/B Kat: 2 İstinye-Sarıyer / İstanbul  
Telefon: 0 212 277 33 03  
Faks: 0 212 277 30 36

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2017/446

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 22.06.2017  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**