

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

KOVALTRY® 250 IU IV Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz ve Çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

KOVALTRY rekonstitüsyondan sonra yaklaşık 250 IU (100 IU/1 mL) rekombinant insan koagülasyon faktörü VIII (INN: oktokog alfa) içerir.

Potens (IU), Avrupa Farmakopisi kromojenik miktar tayini kullanılarak belirlenmiştir. KOVALTRY'nin özgül aktivitesi yaklaşık 4000 IU/mg protein düzeyindedir.

Oktokog alfa (tam uzunlukta rekombinant insan koagülasyon faktörü VIII [rDNA]) 2332 amino asit içeren saflaştırılmış bir proteindir. İnsan faktör VIII geninin yerleştirildiği yavru hamster böbrek hücrelerinde (BHK) rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilir. KOVALTRY hücre kültürü süreci, saflaştırma veya nihai formülasyon aşamalarında insan veya hayvan kaynaklı herhangi bir protein eklenmeden üretilir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 4,7 mg

Sükroz: 27 mg

Yardımcı maddelerin tamamı için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon ve kullanıma hazır enjektörde çözücü

Flakon içerisindeki liyofilize toz, beyaz ila hafif sarı renkte ve katı haldedir. Kullanıma hazır enjektördeki çözücü, berrak bir çözelti şeklindeki enjeksiyonluk sudur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hemofili A (konjenital faktör VIII eksikliği) hastalarında kanama tedavisi ve profilaksisi. KOVALTRY tüm yaş gruplarında kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, hemofili tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır.

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin seyri boyunca uygulanacak dozun ve tekrarlanan infüzyonların sıklığının, uygun şekilde belirlenen faktör VIII düzeylerine göre yapılması tavsiye edilir. Bazı hastalarda yarı ömür ve iyileşme süreçleri farklılıklar gösterebileceğinden faktör VIII'e verilen cevaplarda bireysel farklılıklar görülebilir. Vücut ağırlığına dayalı olarak belirlenen doz, düşük veya aşırı kilolu hastalarda ayarlama yapılmasını gerektirebilir.

Özellikle majör cerrahi girişimlerde, yerine koyma tedavisinin koagülasyon analiziyle (plazma faktör VIII aktivitesi) kesin bir şekilde izlenmesi şarttır.

Pozoloji:

Yerine koyma tedavisinin dozu ve süresi faktör VIII eksikliğinin derecesine, ayrıca kanamanın yeri ve büyüklüğü ile hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan faktör VIII ünitelerinin sayısı faktör VIII ürünleri için güncel DSÖ standardı olan Uluslararası Birim (internasyonal ünite; IU) olarak ifade edilir. Plazmadaki faktör VIII aktivitesi yüzde oran olarak (normal insan plazmasına oranla) veya IU (plazmadaki faktör VIII için bir Uluslararası Standarda göre) cinsinden ifade edilir.

Bir IU (Uluslararası Birim) faktör VIII aktivitesi, bir mL normal insan plazmasında bulunan faktör VIII miktarına eşdeğerdir.

Gerektiğinde tedavi:

Gereken faktör VIII dozunun hesaplanması, bir kg vücut ağırlığı için 1 IU faktör VIII'in plazma faktör VIII aktivitesini normal aktiviteye göre %1,5 ila %2,5 oranında yükselttiği yönündeki ampirik bulguya dayalıdır.

Gereken doz, aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir:

Gereken ünite = vücut ağırlığı (kg) x faktör VIII düzeyinde istenen yükselme (% veya IU/dL) x gözlenen iyileşmenin resiprokal değeri (karşılık gelen değer) (%2,0 iyileşme için 0,5).

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığı daima olgu bazında istenen klinik etkinliği hedef almalıdır.

Aşağıda belirtilen hemorajik olaylarda, faktör VIII aktivitesi karşılık gelen dönemdeki belirtilen düzeyin altına (normale göre %) düşmemelidir. Kanama epizodları ve ameliyatta dozlama için aşağıdaki tablodan yararlanılabilir:

Tablo 1: Kanama epizodları ve ameliyat için dozlama kılavuzu

Hemoraji derecesi/ Cerrahi prosedür tipi	İstenen faktör VIII düzeyi (%) (IU/dL)	Doz sıklığı (saat)/Tedavi süresi (gün)
<u>Hemoraji</u>		
Erken hemartroz, kas içi kanama veya ağız içi kanama	20 - 40	12 ila 24 saatte bir tekrarlanır. En az 1 gün; kendini ağrıyla gösteren kanama epizodu düzelene veya iyileşme elde edilene kadar.
Daha yaygın hemartroz, kas içi kanama veya hematoma	30 - 60	İnfüzyon, 3-4 gün süreyle 12-24 saatte bir veya ağrı ve akut engellilik düzelene kadar tekrarlanır.
Hayatı tehdit edici hemorajiler	60 - 100	İnfüzyon, tehdit ortadan kalkana kadar 8 ila 24 saatte bir tekrarlanır.
<u>Ameliyat</u>		
Diş çektirme dahil minör ameliyat	30 - 60	En az 1 gün süreyle, iyileşme elde edilene kadar 24 saatte bir kullanılır.
Majör ameliyat	80 - 100 (preoperatif ve postoperatif)	Yarada yeterli iyileşme olana kadar infüzyon 8-24 saatte bir tekrarlanır, daha sonra faktör VIII aktivitesinin %30 ila %60 düzeyinde (IU/dL) korunması için tedavi en az 7 gün süreyle devam ettirilir.

Profilaksi:

Şiddetli hemofili A hastalarında kanamaya karşı uzun dönem profilaksi için adolesanlarda (12 yaş ve üzeri) ve yetişkin hastalarda uygulanan doz genellikle haftada iki-üç kez bir kg vücut

ağırlığı için 20 ila 40 IU KOVALTRY şeklindedir.

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

Uygulama şekli:

İntravenöz yoldan kullanılır.

KOVALTRY toplam hacme bağlı olarak 2 ila 5 dakikalık intravenöz enjeksiyon olarak uygulanır. Uygulama hızı hastanın rahatlık düzeyine göre belirlenmelidir (maksimum infüzyon hızı: 2 mL/dak).

Bu tıbbi ürünün uygulanmadan önce sulandırılmasına ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6 ve kullanma talimatı.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamaya ilişkin klinik çalışma yürütülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamaya ilişkin klinik çalışma yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

0-12 yaş grubundaki çocuklarda bir güvenilirlik ve etkililik çalışması yapılmıştır (bkz. Bölüm 5.1); 1 yaşından küçük çocuklara ilişkin veriler sınırlıdır.

Önerilen profilaksi dozları haftada iki kez 20-50 IU/kg'dır; hastaya özgü gereksinime göre haftada üç kez veya gün aşırı uygulama yapılabilir. On iki yaşından büyük pediyatrik hastalara yönelik doz önerileri yetişkinlere yönelik önerilerle aynıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalara, daha genç hastalara kıyasla farklı yanıt verip vermediklerinin belirlenmesi amacıyla 65 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmemiştir. Ancak, diğer faktör VIII ürünleriyle elde edilen klinik deneyimlerde yaşlı ve genç hastalar arasında fark görülmemiştir. rFVIII kullanan tüm hastalar gibi, yaşlı hastalarda da doz seçimi hastaya göre uyarlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık,
- Fare veya hamster proteinlerine karşı daha önce alerjik bir reaksiyon görüldü ise kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

KOVALTRY ile alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir.

Hastalara, aşırı duyarlılık semptomları ortaya çıktığı takdirde bu tıbbi ürünü kullanmayı hemen bırakmaları ve hekimleriyle görüşmeleri gerektiği söylenmelidir.

Hastalar kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüs sıkışması, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken bulguları hakkında bilgilendirilmelidir.

Şok gelişmesi halinde, şok ile ilgili standart ilaç tedavisi uygulanmalıdır.

İnhibitörler

Faktör VIII'e karşı nötralize edici antikör (inhibitörler) oluşumu, hemofili A hastalarının tedavisinde bilinen bir komplikasyondur. Bu inhibitörler genellikle faktör VIII prokoagülan

aktiviteye yönelik olan IgG immüoglobülinleridir 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 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 olan hastalarda, faktör VIII ile substitüsyon tedavisi kardiyovasküler riski artırabilir.

Kateterle ilgili komplikasyonlar

Santral venöz damar yolu cihazı (SVDC) gerektiği takdirde; lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter bölgesinde tromboz dahil SVDC ile ilgili komplikasyonlar düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon

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

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (4,7 mg sodyum klorür) ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Bu tıbbi ürün; flakon başına 27 mg sükröz içerir ancak kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğinin iyileştirilmesi amacıyla, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açık bir şekilde kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnsan koagülasyon faktörü VIII (rDNA) ürünleri ile diğer tıbbi ürünler arasında etkileşim bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

LEOPOLD (KOVALTRY'nin etkililik ve güvenliliğin tespit edilmesi için yürütülmüş LEOPOLD I, LEOPOLD II ve LEOPOLD Kids klinik çalışmaları topluca "LEOPOLD" olarak adlandırılmaktadır) programı boyunca çocuklarda özel bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

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

İlaçla ilişkili risk hakkında bilgi vermek için gebe kadınlarda KOVALTRY kullanımına ilişkin veri yoktur. Hayvanlarda KOVALTRY kullanılarak üreme çalışmaları yapılmamıştır. KOVALTRY'nin gebe kadınlara uygulanması halinde fetal zarara neden olup olmayacağı veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

Gebelik dönemi:

Hayvan çalışmaları gebelik /ve-veya/ embriyonik/fetal gelişim/ ve-veya/ doğum /ve-veya/ postnatal gelişim üzerine etkiler bakımından yeterli değildir. İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. KOVALTRY gerekli olmadıkça (başka bir tedavi seçeneği yok ise) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

KOVALTRY'nin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda süte geçip geçmediğine dair çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, emzirme döneminde faktör VIII ancak net klinik endikasyon olması halinde kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

KOVALTRY ile hayvanlarda fertilite çalışması yapılmamıştır ve kontrollü klinik çalışmalarda insanlardaki fertilite üzerine etkisi belirlenmemiştir. KOVALTRY endojen faktör VIII için bir replasman proteini olduğundan, fertilite üzerinde advers etki göstermesi beklenmez.

4.7 Araç veya makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastaların konsantrasyon olma ve tepki verme yetisini etkileyebilecek baş dönmesi veya benzer semptomlar geliştiği takdirde bu reaksiyon geçene kadar araç ya da makine kullanmaktan kaçınmaları önerilir.

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.

KOVALTRY de dahil olmak üzere faktör VIII ile tedavi edilmiş hemofili A hastalarında nötralize edici antikorlar (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 reaksiyonların tablo halindeki listesi:

Aşağıda verilen liste MedDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve Tercihli Terim Düzeyi) doğrultusunda hazırlanmıştır. *Sıklıklar şu şekilde değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ 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

Yaygın: Lenfadenopati

Çok yaygın: FVIII inhibisyonu (HTGH)*

Yaygın olmayan: FVIII inhibisyonu (TGH)*

Başışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Disguzi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Çarpıntı, sinüs taşikardisi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş basması

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Karın ağrısı, karında rahatsızlık hissi, dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü***, alerjik dermatit

Yaygın olmayan: Ürtiker

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş, göğüste rahatsızlık hissi, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları**

* Sıklık, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı, tüm faktör VIII ürünleri ile yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. TGH = daha önce tedavi görmüş hastalar; HTGH = daha önce hiç tedavi görmemiş hastalar

** Enjeksiyon bölgesinde ekstrevasyon, hematoma, infüzyon bölgesinde ağrı, kaşıntı, şişme dahil

*** Döküntü, eritematöz döküntü, kaşıntılı döküntü

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

TGH'lerde en sık bildirilen advers reaksiyonlar; baş ağrısı, ateş, kaşıntı, döküntü ve karında rahatsızlık hissi dahil olmak üzere muhtemel aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkili olmuştur.

İmmünojenisite

KOVALTRY'nin immünojenisitesi daha önce tedavi görmüş hastalarda (TGH'ler) değerlendirilmiştir.

Daha önce ≥ 50 ED faktör VIII konsantrilerine maruz kalan ciddi hemofili A (FVIII: C $< 1\%$) teşhisi konmuş yaklaşık 200 pediyatrik ve erişkin hastada KOVALTRY ile yürütülen klinik çalışmalar sırasında, devam eden LEOPOLD Kids Kısım A uzatma çalışmasında bir geçici düşük titre inhibitörü vakası ortaya çıkmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Önceden tedavi almış 71 pediyatrik hastanın yer aldığı tamamlanmış klinik çalışmalar çocuklardaki advers reaksiyonların sıklık, tip ve şiddet bakımından yetişkinlerdeki reaksiyonlara benzer olduğunu göstermiştir.

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 insan koagülasyon faktörü VIII ile doz aşımı semptomu bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler: kan koagülasyon faktörü VIII
ATC kodu: B02BD02

Etki mekanizması:

Faktör VIII/von Willebrand faktörü (vWF) kompleksi farklı fizyolojik fonksiyonları olan iki molekülden (faktör VIII ve vWF) oluşur. Hemofilik bir hastaya infüzyon yapıldığında, faktör VIII hastanın dolaşımında bulunan vWF'ye bağlanır. Aktifleşmiş faktör VIII, aktifleşmiş faktör IX için bir kofaktör olarak görev yaparak faktör X'un aktifleşmiş faktör X'a dönüşümünü hızlandırır. Aktifleşmiş faktör X, protrombini trombine dönüştürür. Trombin de fibrinojeni fibrine dönüştürür ve sonuç olarak pıhtı oluşur. Hemofili A cinsiyete bağlı kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur, faktör VIII:C düzeyinin düşük olmasından kaynaklanır ve eklem, kaslar veya iç organlar içine spontan ya da kazaya veya cerrahi travmaya bağlı yoğun kanamaya yol açar. Replasman tedavisiyle plazmadaki faktör VIII düzeyi yükseltilir ve böylece faktör eksikliği geçici olarak düzeltilerek kanama yatkınlığının düzeltilmesi sağlanır.

Yıllık kanama oranı (YKO) farklı faktör konsantreleri ve farklı klinik çalışmalar arasında karşılaştırılmaz.

KOVALTRY, von Willebrand faktörü içermez.

Farmakodinamik etkiler:

Hemofili hastalarında aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzar. aPTT değerinin belirlenmesi faktör VIII biyolojik aktivitesine ilişkin konvansiyonel bir in vitro miktar tayinidir. rFVIII ile tedavi aPTT değerinin plazma kaynaklı faktör VIII ile elde edilen değere benzer şekilde normalleşmesini sağlar.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Kanamanın Kontrolü ve Önlenmesi:

Şiddetli hemofili A (%1) bulunan, önceden tedavi almış yetişkin/adolesan hastaların yer aldığı, kontrollü olmayan, çok merkezli, açık etiketli, çapraz geçişli, iki randomize çalışma ve şiddetli hemofili A bulunan, önceden tedavi almış 12 yaşından küçük çocukların yer aldığı, kontrollü olmayan, çok merkezli, açık etiketli bir çalışma gerçekleştirilmiştir.

Bu klinik çalışma programına toplam 204 gönüllü dahil edilmiş, 153'ünün 12 yaş ve üzeri olup, 51'inin 12 yaşından küçük olduğu kaydedilmiştir. Toplam 140 gönüllü en az 12 ay süreyle tedavi alırken, bu gönüllülerin 55'inde medyan tedavi süresi 24 ay olarak belirlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon <12 yaş

Pediyatrik çalışmaya, ortalama 73 ED tedavi almış (aralık: 37 ila 103 ED) 26'sı 6-12 yaş grubunda ve 25'i <6 yaş grubunda olan 51 TGH şiddetli hemofili A hastası, kaydedilmiştir. Gönüllüler, haftada 2 veya 3 enjeksiyonla veya iki günde bir, 25 ila 50 IU/kg'lık bir dozda tedavi edilmiştir. Kanamaların profilaksisi ve tedavisi için tüketim, yıllık kanama oranları ve kanama tedavisi başarı oranı Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2: Tüketim ve genel başarı oranları (yalnızca profilaktik tedavi alan hastalar)

	Küçük çocuklar (0 ila <6 yaş)	Daha büyük çocuklar (6 ila <12 yaş)	Adolesanlar ve yetişkinler, 12-65 yaş grubu			Toplam
			1. Çalışma	2. Çalışma 2 x/hafta dozlama	2. Çalışma 3 x/hafta dozlama	
Çalışma katılımcıları	25	26	62	28	31	172
Doz/profilaksi enjeksiyonu, IU/kg VA medyan (min, maks)	36 IU/kg (21; 58 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	31 IU/kg (21; 43 IU/kg)	30 IU/kg (21; 34 IU/kg)	37 IU/kg (30; 42 IU/kg)	32 IU/kg (21; 58 IU/kg)
YKO – tüm kanamalar (medyan, Ç1, Ç3)	2,0 (0,0; 6,0)	0,9 (0,0; 5,8)	1,0 (0,0; 5,1)	4,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,0; 4,9)	2,0 (0,0; 6,1)
Kanama tedavisi için doz/enjeksiyon Medyan (min; maks)	39 IU/kg (21; 72 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	29 IU/kg (13; 54 IU/kg)	28 IU/kg (19; 39 IU/kg)	31 IU/kg (21; 49 IU/kg)	31 IU/kg (13; 72 IU/kg)
Başarı oranı*	%92,4	%86,7	%86,3	%95,0	%97,7	%91,4

YKO, yıllık kanama oranı

Ç1, birinci çeyrek; Ç3, üçüncü çeyrek

VA: Vücut ağırlığı

*Başarı oranı =/<2 infüzyonla başarılı şekilde tedavi edilen kanamaların % oranı olarak tanımlanmıştır

5.2 Farmakokinetik özellikler

KOVALTRY'nin farmakokinetik (FK) profili şiddetli hemofili A bulunan PTP'ler için 18 yaş ve üzeri 21 gönüllüde, 12 yaş ve üzeri, 18 yaşından küçük 5 gönüllüde ve 12 yaşından küçük 19 gönüllüde 50 IU/kg) dozunu takiben değerlendirilmiştir.

Üç klinik çalışma genelindeki mevcut tüm faktör VIII ölçümleri (yoğun FK örnekleme ve tüm iyileşme örnekleri) doğrultusunda bir popülasyon FK modeli geliştirilmiş ve böylece çeşitli çalışmalarda yer alan gönüllülerin FK parametrelerinin hesaplanması mümkün olmuştur.

Aşağıda yer alan Tablo 3, popülasyon FK modeline dayalı FK parametrelerini göstermektedir.

Tablo 3: Kromojenik miktar tayinine dayalı FK parametreler (geometrik ortalama [%CV]). *

FK parametre	≥ 18 yaş N=109	12 ila <18 yaş N=23	6 ila <12 yaş N=27	0 ila <6 yaş N=24
T _{1/2} (sa)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
EAA (IU.sa/dL)**	1,858 (38)	1,523 (27)	1,242 (35)	970 (25)
CL (dL/sa/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V _{ss} (dL/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

* Popülasyon FK tahminlerine göre

**EAA, 50 IU/kg) dozu için hesaplanmıştır

KOVALTRY ile profilaktik tedaviden 6 ila 12 ay sonra tekrarlanan FK ölçümleri, uzun dönem tedavi sonrasında FK özelliklerin önemli derecede değişmediğini göstermiştir.

Emilim:

KOVALTRY intravenöz olarak uygulandığı için geçerli değildir.

Dağılım:

V_{ss} ≥18 yaş, 12 ila <18 yaş, 6 ila <12 yaş ve 0 ila <6 yaş gruplarında sırasıyla 0,56, 0,61, 0,77 ve 0,92 dL/kg olarak belirlenmiştir.

Biyotransformasyon:

KOVALTRY, doğal olarak oluşan pıhtılaşma faktörü FVIII'in rekombinant bir değiştirme proteinini içerir. Karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilmez.

Eliminasyon:

T_{1/2} ≥18 yaş, 12 ila <18 yaş, 6 ila <12 yaş ve 0 ila <6 yaş gruplarında sırasıyla 14,8, 13,3, 14,1 ve 13,3 saat olarak belirlenmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

KOVALTRY için farmakokinetik doğrusaldır.

Toplam 41 klinik laboratuvarın yer aldığı bir uluslararası çalışmada, KOVALTRY'nin FVIII:C testlerindeki performansı değerlendirilmiş ve pazarda bulunan tam uzunluktaki bir rFVIII ürünü ile karşılaştırma yapılmıştır. Her iki ürün için tutarlı sonuçlar alınmıştır. KOVALTRY ile FVIII:C, plazmada tek aşamalı bir koagülasyon testiyle ve ayrıca laboratuvarın rutin yöntemlerinin kullanıldığı kromojenik bir tetkikle ölçülebilir.

Önceden tedavi almış hastalarda kaydedilen tüm *artırımlı* iyileşmeler bir IU/kg vücut ağırlığı KOVALTRY için medyan >%2 yükselme (>2 IU/dL) olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, insan plazması kaynaklı faktör VIII için bildirilen değerlere benzerdir. Altı-on iki aylık tedavi döneminde önemli bir değişiklik kaydedilmemiştir.

Tablo 4: Faz III *artırımlı* iyileşme bulguları

Çalışma katılımcıları	N=115
Kromojenik tetkik sonuçları Medyan; (Ç1; Ç3) (IU/dL / IU/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Tek aşamalı tetkik sonuçları Medyan; (Ç1; Ç3) (IU/dL / IU/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, in vitro genotoksisite ve kısa dönem tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları doğrultusundaki klinik dışı veriler insanlar için özel bir risk olmadığını göstermiştir.

Beş günden uzun süreli tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları, üreme toksisitesi çalışmaları ve karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır. Hayvanlarda heterolog insan proteinlerine karşı antikor gelişimi olduğundan, bu tip çalışmalar anlamlı bulunmamaktadır. Ayrıca faktör VIII intrinsik bir proteindir ve üremeye etkisi veya karsinojenite etkisine sebep olduğu bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz

Sükroz

Histidin

Glisin (E 640)

Sodyum klorür

Kalsiyum klorür dihidrat (E 509)

Polisorbat 80 (E 433)

Glasiyel asetik asit (pH ayarlaması için) (E 260)

Çözücü

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışması yapılmamış olduğundan, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. Bazı infüzyon ekipmanlarının iç yüzeylerinde insan rekombinant koagülasyon faktörü FVIII ile adsorpsiyon sonucunda tedavi başarısızlığı olabileceği için, sulandırma ve enjeksiyon için yalnızca sunulan infüzyon setleri kullanılmalıdır.

6.3 Raf Ömrü

30 ay.

Sulandırma sonrası kullanım süresindeki kimyasal ve fiziksel stabilitenin oda sıcaklığında 3 saat korunduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanılmadan önceki kullanım süresine ilişkin saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Sulandırıldıktan sonra buzdolabında saklanmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Buzdolabında (2°C-8°C) saklayınız. Dondurulmamalıdır.

Flakon ve kullanıma hazır enjektör ışıktan korumak için ambalaj içinde saklanmalıdır.

Genel raf ömrü 30 ay olmak üzere, dış kutusu içinde saklanan ürün 12 ayla sınırlı bir süre boyunca 25°C'ye varan sıcaklıkta muhafaza edilebilir. Bu durumda, ürünün kullanım süresi bu 12 ay sonunda veya ürün flakonu üzerinde yer alan son kullanma tarihinde (hangisi daha önceyse) sona erecektir. Yeni son kullanma tarihi dış ambalaja yazılmalıdır.

Tıbbi ürünün sulandırılmasından sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir KOVALTRY ambalajında şunlar bulunur:

- Toz içeren bir adet flakon (gri halojenobütil kauçuk karışımı tıpa ve alüminyum contalı 10 mL berrak cam tip 1 flakon)
- 2.5 mL çözücü içeren bir adet kullanıma hazır enjektör (gri bromobütil kauçuk karışımı tıpalı berrak cam silindir tip 1)
- Şırınga piston çubuğu

- Flakon adaptörü
- Bir adet damara girme seti

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

Hazırlama ve uygulamaya ilişkin ayrıntılı talimatlar KOVALTRY ile birlikte sunulan Kullanma Talimatında yer almaktadır.

Sulandırmış tıbbi ürün berrak ve renksiz bir çözeltilerdir.

KOVALTRY toz yalnızca ürünle birlikte sunulan kullanıma hazır şırınga içindeki çözücü (2.5 mL) ve flakon adaptörüyle sulandırılmalıdır. Ürünün infüzyon için hazırlanması aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Ambalaj bileşenlerinden herhangi biri açık veya hasarlı ise, o bileşen kullanılmamalıdır. Çözelti sulandırma sonrasında berrak olmalıdır. Parenteral tıbbi ürünler uygulama öncesinde partikül madde ve renk değişimi olup olmadığının anlaşılması için görsel olarak incelenmelidir. Görülebilir partikül madde veya bulanıklık olduğunu fark ederseniz KOVALTRY'yi kullanmayınız.

Sulandırma sonrasında, çözelti şırınga içine geri çekilir. KOVALTRY, ambalaj içeriğinde sunulan bileşenler (flakon adaptörü, kullanıma hazır şırınga, damara girme alma seti) kullanılarak sulandırılmalı ve uygulanmalıdır.

Çözeltideki potansiyel partikül maddelerin uzaklaştırılması için, sulandırılan ürün uygulamadan önce filtre edilmelidir. Filtreleme işlemi için flakon adaptörü kullanılır. Ürünle birlikte sunulan damara girme seti hat içi filtre içerdiğinden, kan alma işlemi için kullanılmamalıdır.

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 (LARI)

2021/290

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.09.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ