

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OPTIVATE 500 I.U. I.V. infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

OPTIVATE, flakon başına nominal olarak 500 I.U. insan pıhtılaşma faktörü VIII içeren enjeksiyonluk çözelti için bir toz ve çözücü olarak sunulur.

OPTIVATE'in spesifik aktivitesi yaklaşık olarak 43 I.U./mg proteindir.

OPTIVATE, 5 mL (500 I.U.) enjeksiyonluk steril su ile sulandırıldığında yaklaşık 100 I.U./mL insan pıhtılaşma faktörü VIII içerir.

OPTIVATE, 500 I.U. için flakon başına sırasıyla yaklaşık 860 I.U. konsantrasyonda insan von Willebrand faktörü (ristosetin kofaktör aktivitesine göre VWF) içerir.

#### Etkin madde:

Her 1 mL'de 100 I.U. yüksek saflıkta İnsan Koagülasyon Faktörü VIII konsantresi içerir.  
OPTIVATE bitmiş ürünü, insan von Willebrand faktörü içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Her bir flakon yaklaşık olarak 320 mmol/1 sodyum (sodyum klorür (87,7 mg), sodyum sitrat (14,7 mg) içerir.  
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.  
Toz: Beyaz veya soluk sarı toz.  
Çözücü: Berrak renksiz sıvı.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Hemofili A (konjenital faktör VIII eksikliği) olan hastalarda kanamanın tedavisi ve profilaksisinde endikedir.

OPTIVATE tüm yaş grupları için kullanılabilir.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, hemofili tedavisinde deneyimli bir doktor gözetiminde olmalıdır.

#### Tedavi izleme

Tedavi süresince, uygulanacak dozu ve tekrarlanan infüzyonların sıklığını yönlendirmek için faktör VIII düzeylerinin uygun şekilde belirlenmesi tavsiye edilir. Bireysel hastalar, farklı yarı ömürler ve iyileşmeler göstererek faktör VIII'e yanıtlarında değişiklik gösterebilir. Düşük kilolu veya aşırı kilolu hastalarda vücut ağırlığına dayalı doz ayarlaması gerekebilir.

Özellikle büyük cerrahi müdahaleler durumunda, ikame tedavisinin pıhtılaşma analizi (plazma faktör VIII aktivitesi) aracılığıyla hassas bir şekilde izlenmesi zorunludur.

Hastaların kan örneklerinde faktör VIII aktivitesini belirlemek için in vitro tromboplastin zamanı (aPTT) tabanlı tek aşamalı pıhtılaşma testi kullanılırken, plazma faktör VIII aktivite sonuçları hem aPTT reaktifi tipinden hem de miktar tayininde kullanılan referans standarttan önemli ölçüde etkilenebilir. Ayrıca, aPTT esaslı tek aşamalı pıhtılaşma miktar tayini ile elde edilen miktar tayini sonuçları ile Avrupa Farmakopesine göre kromojenik miktar tayini arasında önemli farklılıklar olabilir. Bu, özellikle testte kullanılan laboratuvar ve/veya reaktifleri değiştirirken önemlidir.

#### Pozoloji

İkame terapisinin dozu ve süresi, faktör VIII eksikliğinin ciddiyetine, kanamanın yeri ve kapsamına ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan faktör VIII birimlerinin sayısı, faktör VIII ürünleri için geçerli WHO konsantre standardı ile ilgili İnternasyonal Ünite (I.U.) cinsinden ifade edilir. Plazmadaki Faktör VIII aktivitesi, yüzde olarak (normal insan plazmasına göre) veya tercihen İnternasyonal Ünite (plazmada faktör VIII için Uluslararası bir Standarda göre) ifade edilir.

Bir I.U. faktör VIII aktivitesi, 1 ml normal insan plazmasındaki faktör VIII miktarına eşdeğerdir.

#### Kanadıkça Tedavi

Gerekli faktör VIII dozunun hesaplanması, vücut ağırlığının kilogramı başına 1 I.U. faktör VIII'in plazma faktör VIII aktivitesini normal aktivitenin %2,2-%2,7'si (2,2- 2,7 I.U./dl) arttırdığı şeklindeki ampirik bulguyu temel alır. Gerekli dozaj aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir:

Gerekli birimler = vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör VIII artışı (%) veya (I.U. / dl) x 0.4

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığı, her zaman bireysel vakadaki klinik etkinliğe göre yönlendirilmelidir.

Aşağıdaki hemorajik olayların olması durumunda, faktör VIII aktivitesi, ilgili periyotta verilen plazma aktivite seviyesinin (normalin % veya I.U./dl cinsinden) altına düşmemelidir. Aşağıdaki tablo.1, kanama epizodlarında ve ameliyatta dozajlamayı yönlendirmek için kullanılabilir:

Tablo.1 Kanama episodları ve cerrahide dozaj kılavuzu

| Kanama derecesi/Cerrahi prosedürün tipi                 | Gereken faktör VIII düzeyi (%) veya (I.U./dl) | Doz sıklığı/tedavi süresi (gün)                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kanama</b>                                           |                                               |                                                                                                                                                                                       |
| Erken hemartroz, kas kanaması veya oral kanama saatleri | 20-40                                         | Doz (infüzyon) her 12-24 saatte tekrarlanır. İyileşme sağlanıncaya kadar veya ağrıyla seyreden kanama epizodları geçinceye kadar, en az 1 gün boyunca uygulanır.                      |
| Daha yoğun hemartroz, kas kanaması ve hematoma          | 30-60                                         | Ağrı ve akut sakatlık geçinceye kadar infüzyon 3-4 gün boyunca her 12-24 saatte doz (infüzyon) tekrarlanır.                                                                           |
| Yaşamı tehdit eden kanamalar                            | 60-100                                        | Tehdit düzelinceye kadar infüzyon her 8-24 saatte tekrarlanır.                                                                                                                        |
| <b>Ameliyat</b>                                         |                                               |                                                                                                                                                                                       |
| Minör ameliyat dış çekilmesi dahil                      | 30-60                                         | İyileşme sağlanıncaya kadar en az bir gün boyunca 24 saatte bir doz (infüzyon) uygulanır.                                                                                             |
| Majör ameliyat                                          | 80-100 (ameliyat öncesi ve sonrası)           | Cerrahi sonrası iyileşme sağlanıncaya kadar infüzyon her 8-24 saate tekrarlanır, sonra tedavi % 30-% 60 faktör VIII aktivitesi sürdürülünceye kadar en az 7 gün boyunca devam edilir. |

### Profilaksi

Şiddetli hemofili A hastalarında kanamaya karşı uzun süreli profilaksi için, normal dozlar 2 ila 3 günlük aralıklarla vücut ağırlığı başına 20 ila 40 I.U. faktör VIII'dir. Bazı durumlarda özellikle daha genç hastalarda daha kısa doz aralıkları veya daha yüksek dozlar gerekli olabilir.

Tedavi süresince, uygulanacak dozu ve tekrarlanan infüzyonların sıklığını yönlendirmek için faktör VIII düzeylerinin uygun şekilde belirlenmesi tavsiye edilir. Büyük cerrahi müdahaleler durumunda, özellikle ikame tedavisinin pıhtılaşma analizi (plazma faktör VIII aktivitesi) aracılığıyla hassas bir şekilde izlenmesi zorunludur. Bireysel hastalar, farklı in vivo iyileşme seviyelerine ulaşan ve farklı yarı ömürler sergileyen faktör VIII'e yanıtlarında değişiklik gösterebilir.

### Sürekli infüzyon

Ameliyattan önce, bir klerens tahmini elde etmek için farmakokinetik analiz yapılmalıdır.

İlk infüzyon hızı şu şekilde hesaplanabilir:

Klerens x istenen sabit durum seviyesi = infüzyon hızı (I.U./kg/saat).

İlk 24 saatlik sürekli infüzyondan sonra klerens, ölçülen seviye ve bilinen infüzyon hızı ile kararlı durum denklemi kullanılarak her gün yeniden hesaplanmalıdır.

### Pediyatrik popülasyon

#### *6 yaşın altındaki çocuklar*

Önerilen doz 17 ila 30 I.U./kg'dır. Kanamayı önlemek için haftada 3 defaya kadar verilebilir. Klinik çalışmalarda  $\leq 6$  yaşındaki çocuklarda medyan dozlar rutin profilaksi için 24.7 I.U./kg ve bir kanamayı tedavi etmek için 27.6 I.U./kg idi.

#### *6 yaş üstü çocuklar*

OPTİVATE'in 6 ila 12 yaş arası çocuklarda kullanımına ilişkin çok sınırlı veri bulunmaktadır.

### **Uygulama şekli:**

Müstahzar, intravenöz olarak dakikada 3 mL'yi aşmayan bir hızda uygulanmalıdır (uygulama hızının artırılmasının yan etkilere neden olabileceğine lütfen dikkat ediniz). Müstahzarın uygulamadan önce sulandırılması için lütfen Bölüm 6.6'ya bakınız.

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

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

**Pediyatrik popülasyon:** OPTİVATE'in çocuklarda uygulaması (intravenöz yoldan) yetişkinlerdeki uygulamadan farklı değildir. FVIII ürünlerinin sık infüzyonuna olanak vermek için Santral Venöz Kateter (SVK) kullanımı gerekli olabilir.

### **Geriatrik popülasyon:**

Özel kullanımı yoktur.

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

OPTİVATE, ürünün etkin maddesine veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

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

**Virüs güvenliği** OPTİVATE insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, riskleri azaltmak amacıyla alınabilecek tüm önlemlerin alınmasına rağmen, enfeksiyon hastalıklarının bulaşma riskini taşımaktadır (örn: viruslar, Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) ve teorik olarak da Creutzfeldt-Jacob (CJD ajanı).

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 içerisinde 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 B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

**Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır. Düzenli ya da tekrar tekrar OPTİVATE kullanmanız gerekiyorsa doktorunuz, hastalık yapıcı etkenlerin size bulaşmasını önlemek için uygun aşılarınızı (Hepatit A ve Hepatit B vb.) yaptırmanızı önerebilir.**

Hastalar açısından OPTİVATE her uygulandığında, biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

OPTİVATE ile alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları mümkündür. Ürün, faktör VIII dışında eser miktarda insan proteini içerir. Aşırı duyarlılık semptomları ortaya çıkarsa, hastalara tıbbi ürünü kullanmayı derhal bırakmaları ve doktorlarıyla iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir. Hastalar kurdeşen, jeneralize ürtiker, göğüste sıkışma, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Şok durumunda, şok için standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

#### *Inhibitörler*

Hemofili A tedavisinde, faktör VIII antikorların (inhibitörlerin) oluşması bilinen bir komplikasyondur. Bu antikorlar genellikle faktör VIII prokoagülan aktivitesine karşı oluşmuş IgG tipi antikorlardır ve plazmadaki miktarları modifiye edilmiş bir ölçüm yöntemiyle ml başına Bethesda Ünitesi (BU) cinsinden hesaplanır. İnhibitör geliştirme riski, hastalığın şiddeti ve faktör VIII'e maruz kalma ile ilişkilidir; bu risk, ilk 50 maruziyet günü içinde en yüksektir, ancak risk nadir olmakla birlikte yaşam boyunca devam eder. İnhibitör gelişiminin klinik önemi, inhibitörün titresine bağlı olacaktır, düşük titrenin teşkil ettiği yetersiz klinik yanıt riski, yüksek titreli inhibitörlere kıyasla daha az olacaktır.

Genel olarak, insan pıhtılaşma faktörü VIII ürünleriyle tedavi edilen tüm hastalar, uygun klinik gözlemler ve laboratuvar testleri ile inhibitör gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir.

Beklenen faktör VIII aktivitesi plazma seviyelerine ulaşılmazsa veya kanama uygun bir dozla kontrol edilmezse, faktör VIII inhibitörü varlığı için test yapılmalıdır. Yüksek düzeyde inhibitör olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Bu tür hastaların tedavisi, hemofili ve faktör VIII inhibitörlerinin bakımı konusunda deneyimli hekimler tarafından yönlendirilmelidir.

#### *Kardiyovasküler olgular*

Kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan hastalarda faktör VIII tedavisi kardiyovasküler riski yükseltebilir.

#### *Kateterle ilişkili komplikasyonlar*

Santral venöz erişim aygıtı (SVEA) gerekiyorsa, lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter bölgesi trombozu dahil SVEA ile ilişkili komplikasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.

#### *Bulaşıcı ajanlar*

İnsan kanından veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonları önlemek için standart önlemler, donörlerin seçilmesini, bireysel enfeksiyonların taranmasını ve spesifik enfeksiyon belirteçleri için plazma havuzlarının taranmasını ve virüslerin

inaktivasyonu / uzaklaştırılması için etkili üretim adımlarının dahil edilmesini içerir. Buna rağmen, insan kanından veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, enfektif ajanların bulaşma olasılığı tamamen göz ardı edilemez. Bu, bilinmeyen veya ortaya çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüsler ve zarfsız hepatit A virüsü için etkili olduğu düşünülmektedir. Alınan önlemler parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı sınırlı bir değere sahip olabilir. Parvovirus B19 enfeksiyonu hamile kadınlar (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezliği veya artmış eritropoez (örneğin hemolitik anemi) olan kişiler için ciddi olabilir.

İnsan plazmasından türetilmiş faktör VIII ürünlerinin düzenli/tekrarlanan alınmasında hastalar için uygun aşılama (hepatit A ve B) düşünülmelidir.

OPTIVATE her bir hastaya uygulandığında, hasta ile ürün grubu arasında bir bağlantı sağlamak için ürünün adının ve seri numarasının kaydedilmesi şiddetle tavsiye edilir.

#### *Pediyatrik popülasyon*

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

OPTIVATE yaklaşık olarak 320 mmol/l (7,4 mg/ml) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

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

OPTIVATE ile diğer tıbbi ürünlerin etkileşimi olup olmadığını araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

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

##### **Pediyatrik popülasyon:**

OPTIVATE ile diğer tıbbi ürünlerin etkileşimi olup olmadığını araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

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

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

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

##### **Gebelik dönemi**

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. OPTIVATE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

## Laktasyon dönemi

Faktör VIII'in insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Faktör VIII'in süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle anne sütü ile beslenen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. OPTIVATE, laktasyon döneminde sadece kesinlikle gerekli ise kullanılmalıdır.

## Üreme yeteneği/fertilite

Faktör VIII ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır.

İnsanlardaki üreme yeteneğini/ fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanmaya etkisi yoktur.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

### Güvenlik profilinin özeti

Aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, infüzyon bölgesinde yanma ve batma, üşüme, kızarma, genel ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, uyuşukluk, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma, karıncalanma, kusma, hırıltıyı içerebilir) nadiren görülmüştür ve bazı durumlarda şiddetli anafilaksiye (şok dahil) ilerleyebilir.

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

OPTIVATE dahil faktör VIII ile tedavi edilen hemofili A hastalarında nötralize edici antikorların (inhibitörler) gelişebilir. Bu tür inhibitörler oluşursa, durum kendisini yetersiz bir klinik yanıt olarak gösterebilir. Bu tür durumlarda uzman bir hemofili merkezi ile iletişime geçilmesi tavsiye edilir.

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlikle ilgili bilgi için Bölüm 4.4'e bakınız.

### Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıda sunulan tablo, MedDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve Tercih Edilen Terim Düzeyi) göre.

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlik bilgileri için Bölüm 4.4'e bakınız. İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması<sup>(a)</sup> şöyledir: 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).

Tablo.2. MedDRA standart sistem organ sınıfına göre advers reaksiyonlar ve sıklıkları

| MedDRA Standart Sistem Organ Sınıfı | Advers reaksiyonlar                           | Sıklık         |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|
| Enfeksiyon ve enfestasyonlar        | İnfluenza                                     | Yaygın olmayan |
|                                     | Larenjit                                      | Yaygın olmayan |
| Kan ve lenf sistemi bozuklukları    | Faktör VIII inhibisyonu (HTGH) <sup>(d)</sup> | Çok yaygın     |
|                                     | Faktör VIII inhibisyonu (TGH) <sup>(d)</sup>  | Yaygın olmayan |

|                                                              |                                                           |                |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|
|                                                              | Lenfanjit                                                 | Yaygın olmayan |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları                              | Anafilaktik reaksiyonlar                                  | Bilinmiyor     |
|                                                              | Aşırı duyarlılık <sup>(c)</sup>                           | Bilinmiyor     |
| Sinir sistemi hastalıkları                                   | Baş ağrısı                                                | Yaygın         |
|                                                              | Baş dönmesi                                               | Yaygın olmayan |
|                                                              | Hafıza bozukluğu                                          | Yaygın olmayan |
|                                                              | Senkop                                                    | Yaygın olmayan |
|                                                              | Tremor                                                    | Yaygın olmayan |
|                                                              | Migren                                                    | Yaygın olmayan |
|                                                              | Tat alma bozukluğu                                        | Yaygın olmayan |
| Göz hastalıkları                                             | Gözde enflamasyon                                         | Yaygın olmayan |
| Kardiyak hastalıklar                                         | Çarpıntı                                                  | Yaygın olmayan |
| Vasküler hastalıklar                                         | Hematom                                                   | Yaygın olmayan |
|                                                              | Ateş basması                                              | Yaygın olmayan |
|                                                              | Solukluk                                                  | Yaygın olmayan |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar       | Nefes darlığı                                             | Yaygın olmayan |
| Gastrointestinal hastalıklar                                 | İshal                                                     | Yaygın olmayan |
|                                                              | Üst karın ağrısı                                          | Yaygın olmayan |
|                                                              | Bulantı                                                   | Yaygın olmayan |
|                                                              | Kusma                                                     | Yaygın olmayan |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları                          | Kaşıntı                                                   | Yaygın olmayan |
|                                                              | Döküntü                                                   | Yaygın olmayan |
|                                                              | Hiperhidroz                                               | Yaygın olmayan |
|                                                              | Ürtiker                                                   | Yaygın olmayan |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar  | Yüksek ateş                                               | Yaygın         |
|                                                              | Periferik ödem                                            | Yaygın olmayan |
|                                                              | Göğüs ağrısı                                              | Yaygın olmayan |
|                                                              | Göğüste rahatsızlık hissi                                 | Yaygın olmayan |
|                                                              | Titreme                                                   | Yaygın olmayan |
|                                                              | Anormal hissetme                                          | Yaygın olmayan |
|                                                              | Damar giriş yerinde hematoma                              | Yaygın olmayan |
|                                                              | Yorgunluk                                                 | Bilinmiyor     |
|                                                              | Enjeksiyon yerinde reaksiyon                              | Bilinmiyor     |
|                                                              | Halsizlik                                                 | Bilinmiyor     |
| Araştırmalar                                                 | Monosit sayısında yükselme                                | Yaygın olmayan |
|                                                              | Koagülasyon faktör VIII seviyesinde azalma <sup>(b)</sup> | Yaygın olmayan |
|                                                              | Hematokrit azalması                                       | Yaygın olmayan |
|                                                              | Laboratuvar testinde anormallik                           | Yaygın olmayan |
| Yaralanma, zehirlenme ve prosedür ile ilgili komplikasyonlar | Prosedür sonrası komplikasyon                             | Yaygın olmayan |
|                                                              | Prosedür sonrası hemoraji                                 | Yaygın olmayan |
|                                                              | Prosedür bölgesinde reaksiyon                             | Yaygın olmayan |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları                               | Vertigo (baş dönmesi)                                     | Yaygın         |
| Kas-iskelet sistemi, bağ doku hastalıkları                   | Kas ve eklem sertliği(tutulması)                          | Yaygın         |

(a) Sıklıklar OPTIVATE alan toplam hasta sayısına (418) göre hesaplanmıştır.

(b) Bir hastada cerrahi müdahale sonrasında (postoperatif 10 ile 14'üncü günler arası) sürekli OPTIVATE infüzyonu sırasında koagülasyon faktör VIII düzeylerinde beklenmeyen bir düşüş yaşanmıştır. Bu dönem boyunca her zaman hemostaz korunmuştur ve operasyon sonrası 15'inci güne kadar hem plazma faktör VIII düzeyleri hem de klerens oranları uygun düzeylere dönmüştür. Sürekli infüzyonun tamamlanmasından sonra ve çalışmanın sonunda gerçekleştirilen faktör VIII inhibitör analizleri negatif bulunmuştur.

(c) Bu advers ilaç reaksiyonları aşağıda açıklanmaktadır.

(d) Sıklık, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı, tüm FVIII ürünleriyle ilgili çalışmalara dayanmaktadır.

HTGH (Daha önce hiç tedavi görmemiş hastalar) TGH (Daha önce tedavi görmüş hastalar)

#### *Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması*

##### Üretim süreci artıklarına özel advers ilaç reaksiyonları

Çin hamsteri over (CHO) hücre proteini antikoru açısından değerlendirilen, tedavideki 229 hasta arasından 3'ünde titrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme eğilimi görülmüş, 4'ünde ise sürekli tepe noktaları veya anlık yükselmeler görülmüştür. Bir hastada ise her iki belirti de görülmesine rağmen klinik semptomlar görülmemiştir. Murin IgG antikoru açısından değerlendirilen, tedavideki 229 hasta arasından 10'unda istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme eğilimi görülmüş, 2'sinde ise kalıcı veya anlık yükselmeler görülmüştür. Bir hastada ise her iki belirti de görülmüştür. Bu hastalardan dördünde çalışma ürününe çok sayıda maruziyet arasında, ürtiker, kaşıntı, döküntü ve hafifçe artmış eozinofil sayıları şeklindeki izole olaylar rapor edilmiştir.

##### Aşırı duyarlılık

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

##### Pediyatrik popülasyon

Bu popülasyonda gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, advers ilaç reaksiyonlarında daha önce tedavi almamış pediyatrik hastalardaki (PUP'lar) inhibitör gelişimi ve kateterle ilgili komplikasyonlar dışında yaşa özgü farklılıklar gözlenmemiştir. Pazarlama sonrası deneyimde, aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir: hapsirme, öksürük, boğaz tahrişi, karın ağrısı ve halsizlik.

##### 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 (TÜFAM)'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

İnsan koagülasyon faktör VIII ile doz aşımı belirtileri bildirilmemiştir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, Kan koagülasyon faktörleri / koagülasyon faktör VIII  
ATC kodu: B02BD02

#### Etki Mekanizması

Faktör VIII/von Willebrand faktör kompleksi farklı fizyolojik fonksiyonlarda iki molekülden oluşmuştur. Hemofili hastalarına infüzyonla verildiğinde Faktör VIII hastanın kan dolaşımındaki von Willebrand faktöre bağlanır. Aktive olan Faktör VIII Faktör X'un aktive edilmiş Faktör X'a çevrilmesini hızlandırarak aktive edilmiş Faktör IX için bir kofaktör olarak görev görür. Aktive olan Faktör X protorombini trombine dönüştürür. Trombin daha sonra fibrinojeni fibrine çevirir ve pıhtı olur. Hemofili A cerrahi travma ya da kazara veya spontan olarak oluşan eklem, kas ve iç organlarda kanamayla sonuçlanan azalan miktardaki faktör VIII: C oranından dolayı sekse bağlı, kalıtsal bir kan koagülasyon hastalığıdır. Yerine koyma tedavisi ile Faktör VIII plazma düzeyleri artar ve böylece kanama eğilimi ve faktör VIII eksikliğinin geçici olarak düzeltilmesi sağlanır.

Dikkat çekici bir şekilde, yıllık kanama oranı (ABR) farklı faktör konsantreleri arasında ve farklı klinik çalışmalar arasında karşılaştırılabilir değildir.

Faktör VIII koruyucu protein görevine ilaveten, von Willebrand faktör vasküler hasar bölgesinde platelet adhezyonuna aracılık eder ve platelet agregasyonunda rol oynar.

#### Pediyatrik popülasyon

Klinik araştırma deneyiminden profilaktik OPTİVATE kullanan küçük çocuklar, sadece talep üzerine kullanan çocuklardan daha az kanama yaşamıştır. Çocuklarda dozlar için bkz. Bölüm 4.2.

OPTİVATE ile yapılan tüm farmakokinetik çalışmalar, önceden tedavi görmüş ciddi ila orta derecede hemofili A'lı (başlangıç faktörü VIII  $\leq$  %2) hastalarda yürütülmüştür. Plazma örneklerinin analizi, tek aşamalı bir pıhtılaşma testi kullanılarak merkezi bir laboratuvarda gerçekleştirildi.

Şiddetli hemofili A'ya (başlangıç faktörü VIII  $<$  %1) sahip toplam 195 kişi, Protokol Başına PK analiz setine dahil edilen PK parametrelerini sağlamıştır. Bebekler (1 ay ila  $<$  2 yaş), çocuklar (2 ila  $<$  5 yaş), daha büyük çocuklar (5 ila  $<$  12 yaş), ergenler (12 ila  $<$  18 yaş) için bu analizlerin kategorileri ve yetişkinler (18 yaş ve üzeri) PK parametrelerini özetlemek için kullanıldı; burada yaş, PK infüzyonu sırasındaki yaş olarak tanımlandı.

#### 5.2. Farmakokinetik özellikler

##### Genel özellikler

##### Emilim:

İntravenöz uygulama sonrası, uygulanan faktör VIII miktarının tamamı dolaşımda tespit edilebilir.

#### Dağılım:

OPTİVATE hemofili hastalarına uygulandığında, hastanın dolaşımındaki endojen von Willebrand Faktörüne bağlanır. Faktör VIII / von Willebrand Faktör kompleksi esas olarak intravasküler olarak dağılıma uğrar. İntravenöz yoldan enjeksiyon sonrası değişik yaş gruplarında (infantlar, küçük ve büyük çocuklar, ergenler ve yetişkinler) hastalar için dağılım hacimlerinin bir özeti aşağıdaki tabloda verilmiştir.

#### Biyotransformasyon:

Uygulanabilir değil.

#### Eliminasyon:

Günümüzde Faktör VIII klirensinin, 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:

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineerdir.

#### Hastalardaki karakteristik özellikler:

Pediyatrik hastalar: Bu popülasyonda OPTİVATE'in güvenliliği ve hemostatik etkililiği, erişkinlerdekine benzer. Çocuklarda düzeltilmiş *in vivo* elde edilen miktarları ve yarı ömürleri, erişkinlerdekenden %20 kadar düşük bulunmuştur.

#### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler):

Bilinmemektedir.

Tablo.3. Ağır (başlangıç faktörü VIII <%1) hemofili A'sı olan hastalarda OPTİVATE'in yaş gruplarına göre Farmakokinetik Parametrelerinin Özeti

| <b>Parametre<br/>(ortalama ±<br/>standard sapma)</b>                                       | <b>Bebekler<br/>(n=5)</b> | <b>Çocuklar<br/>(n=30)</b> | <b>Büyük çocuklar<br/>(n=18)</b> | <b>Ergenler<br/>(n=33)</b> | <b>Yetişkinler<br/>(n=109)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Toplam AUC<br>(I.U.*saat/dl)                                                               | 1362,1 ± 311,8            | 1180,0 ± 432,7             | 1506,6 ± 530,0                   | 1317,1 ± 438,6             | 1538,5 ± 519,1                 |
| Cmax'ta<br>Düzeltilmiş Artımlı<br>Geri Kazanım<br>(I.U./kg başına<br>I.U./dL) <sup>a</sup> | 2,2 ± 0,6                 | 1,8 ± 0,4                  | 2,0 ± 0,5                        | 2,1 ± 0,6                  | 2,2 ± 0,6                      |
| Yarılanma Süresi<br>(saat)                                                                 | 9,0 ± 1,5                 | 9,6 ± 1,7                  | 11,8 ± 3,8                       | 12,1 ± 3,2                 | 12,9 ± 4,3                     |
| İnfüzyon Sonrası<br>Maksimum Plazma<br>Konsantrasyonu<br>(I.U./dl)                         | 110,5 ± 30,2              | 90,8 ± 19,1                | 100,5 ± 25,6                     | 107,6 ± 27,6               | 111,3 ± 27,1                   |

|                                     |            |            |            |            |            |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Ortalama Kalış Süresi (saat)        | 11,0 ± 2,8 | 12,0 ± 2,7 | 15,1 ± 4,7 | 15,0 ± 5,0 | 16,2 ± 6,1 |
| Sabit durumda dağılım hacmi (dl/kg) | 0,4 ± 0,1  | 0,5 ± 0,1  | 0,5 ± 0,2  | 0,6 ± 0,2  | 0,5 ± 0,2  |
| Klerens (ml/kg*saat)                | 3,9 ± 0,9  | 4,8 ± 1,5  | 3,8 ± 1,5  | 4,1 ± 1,0  | 3,6 ± 1,2  |

<sup>a</sup> Cmaks (infüzyondan sonraki ölçümdeki maksimum faktör VIII düzeyi) ile başlangıçtaki faktör VIII düzeyi arasındaki farkın I.U./kg şeklindeki doza bölünmesiyle hesaplanmıştır.

OPTİVATE'in pediyatrik popülasyondaki emniyet ve hemostatik etkinliği erişkin hastalardakiyle aynıdır. Düzeltilmiş artımlı geri kazanım ve terminal yarılanma süresi ( $t_{1/2}$ ) küçük çocuklarda (6 yaşından küçük), yetişkinlere 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 OPTİVATE farmakokinetik verileri günümüzde mevcut değildir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

OPTİVATE içindeki faktör VIII ve von Willebrand faktörü insan plazmasının normal bileşenleridir ve endojen proteinler gibi etki gösterirler, bu nedenle güvenlilik testleri mevcut değildir.

Farelerde akut ve tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında OPTİVATE formülasyonu insanlarda kullanılan dozun 20 katına kadar düzeylerde toksik değildir. Bu çalışmalarda ürünün değişik bileşenleri klinik doza kıyasla her eksipiyen için farklı ve büyük miktarlarda test hayvanlarına uygulanmıştır. Von Willebrand faktör stabilizeri ile birlikte veya ayrı olarak koagülasyon faktörü VIII ile genotoksisite veya karsinojenite çalışmaları yapmak bilimsel olarak uygun değildir. Bu durum faktör VIII'in kanın doğal bileşenlerinden biri olmasından kaynaklanmaktadır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

#### Toz

Sodyum klorür

Kalsiyum klorür (dihidrat)

Sodyum sitrat (trisodyum dihidrat tuzu)

Polisorbat 20

Trehaloz (dihidrat)

Sodyum Hidroksit (pH düzenleyici)

Hidroklorik asit (pH düzenleyici)

#### Çözücü

Enjeksiyonluk su

## 6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. Sadece sağlanan infüzyon/enjeksiyon setleri kullanılmalıdır, çünkü insan koagülasyon faktörü VIII'in bazı infüzyon cihazlarının iç yüzeylerine adsorbsiyonundan dolayı tedavide başarısızlık oluşabilir.

## 6.3. Raf ömrü

### Açılmamış Flakon

36 ay

### Rekonstitüsyon sonrası

Ürün sulandırıldıktan sonra 25 °C'de 1 saat kimyasal ve fiziksel olarak stabildir.

## 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

500 I.U. toz flakonunu: 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız.

Flakonu ışıktan korumak için dış ambalajın içinde saklayınız.

Çözücü flakonunu: 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ürünün sulandırılmasından sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

## 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

-500 I.U. toz; tıpalı (halobütil kauçuk), üst contalı (alüminyum) ve kurcalanmayı önleyen flip-off kapaklı (polipropilen) 10 ml'lik flakon (tip 1 cam) içerisinde,

- 5 ml çözücü; sulandırma için 5 ml'lik flakon (tip 1 cam) içerisinde,

- Mix2Vial™ transfer cihazı

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

OPTIVATE sadece ürünle birlikte verilen steril enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır. OPTIVATE 500 I.U. 5 mL steril enjeksiyonluk su kullanılarak sulandırılmalıdır. (bkz. sonraki sayfada yer alan diyagram)

OPTIVATE ve enjeksiyonluk su flakonları, flip-off kapağın çıkarılmasından önce 20°C ile 30°C arasında getirilmelidir.

Sulandırılmış ürün, uygulamadan önce partikül madde ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Çözelti berrak veya hafif opak olmalıdır. Bulanık veya birikintili çözeltileri kullanmayın. Ürünü sulandırdıktan sonra hemen veya en çok 1 saat içinde kullanınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### Sulandırma için talimatlar:

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <b>1.Adım</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kapağı ürün şişesinden çıkarın ve tıpanın üst kısmını alkollü bir bezle temizleyiniz.</li><li>• Bu adımı enjeksiyonluk su flakonunu ile tekrarlayınız.</li><li>• Mix2Vial™ transfer cihazı paketinin üstünü soyunuz, ancak cihazı pakette bırakınız.</li></ul>                                                                      |
|    | <b>2.Adım</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mix2Vial™ transfer cihazının mavi ucunu enjeksiyonluk su flakonuna yerleştiriniz ve sivri uç kauçuk tıpayı nüfuz edip yerine oturana kadar aşağı doğru itiniz.</li><li>• Plastik dış ambalajı Mix2Vial™ transfer cihazından çıkarınız ve cihazın açığına dokunmamaya dikkat ederek atınız.</li></ul>                                |
|   | <b>3. Adım</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Enjeksiyonluk su flakonunu cihaz takılıyken baş aşağı çeviriniz.</li><li>• Mix2Vial™ transfer cihazının temiz ucunu ürün flakonuna yerleştiriniz ve sivri uç kauçuk tıpayı nüfuz edip yerine oturana kadar aşağı doğru itiniz.</li></ul>                                                                                           |
|  | <b>4. Adım</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Enjeksiyonluk su, içindeki vakum ile ürün flakonuna çekilecektir.</li><li>• Ürünün iyice karıştığından emin olmak için flakonun hafifçe döndürünüz. Flakonun sallamayınız.</li><li>• Genellikle yaklaşık iki ila iki buçuk dakika (maksimum beş dakika) içinde açık veya hafif inci renkli bir çözelti elde edilmelidir.</li></ul> |
|  | <b>5. Adım</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Saat yönünün tersine çevirerek boş enjeksiyonluk su flakonunu ve mavi parçayı şeffaf kısımdan ayırınız.</li><li>• Pistonu ilave edilen su miktarına çekerek şırınganın içine hava çekiniz.</li><li>• Şırıngayı beyaz filtreye bağlayınız.</li><li>• Şırıngadaki havayı şişeye doğru itiniz.</li></ul>                              |

**6. Adım**

- Şırınganın içine çekilecek çözelti flakonunu derhal ters çeviriniz.
- Dolu şırıngayı Mix2Vial™ transfer cihazından ayırınız.
- Ürün artık uygulamaya hazırdır. Uygulama için normal güvenlik uyarılarını takip ediniz. Sulandırıldıktan hemen sonra ürünü kullanınız, ürün saklanmamalıdır.

**Not:** Dozunuzu oluşturmak için birden fazla flakonunuz varsa, flakondaki çözeltiyi aynı şırıngaya çekerek 1 ila 6 arasındaki adımları tekrarlayınız. Ürünle birlikte verilen Mix2Vial™ transfer cihazı sterildir ve bir kereden fazla kullanılamaz.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Vitalis Sağlık Ürünleri Danışmanlık ve Tic. A.Ş.

Birlik Mahallesi 448.Cad. No:89/A

Çankaya / ANKARA

Tel: 0312 496 60 96

Faks: 0312 496 60 97

e-posta: info@vitalis.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI**

2026/182

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

İlk ruhsat tarihi: 12.06.2026

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**