

## 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

KOATE-DVI 500 IU / 5 mL IV enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde

Her bir doz içinde;

Koagülasyon Faktör VIII 500 IU \*

\*IU; İnsan kan koagülasyon faktör VIII için Dünya Sağlık Örgütü'nün standart tanımlamasına göre 1 IU yaklaşık olarak; 1 ml taze toplanmış insan plazması içerisindeki antihemofilik faktör düzeyine eşittir.

#### Yardımcı maddeler

Sodyum klorür 0.044g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz içeren flakon, sulandırıldıktan sonra homojen renksiz çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- KOATE-DVI, plazma pıhtılaşma faktörü (Faktör VIII) aktivite eksikliğinin olduğu gösterilen klasik hemofili tedavisi için (Hemofili A) endikedir.
- KOATE-DVI, hemofilisi olan kişilerde elektif cerrahi ve acil olarak uygulanması gerekli kanama epizodlarının düzeltilmesi/ önlenmesi için eksik olan pıhtılaşma faktörünün geçici olarak yerine konulmasını sağlar.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Aşağıdaki tanımlanan dozlar genel yöntem olarak yer almaktadır. Hemostaz için gereken KOATE-DVI dozu için, hastanın ihtiyacına, eksikliğin şiddetine, hemorajinin ciddiyetine, inhibitörlerin varlığına ve istenen Faktör VIII düzeyine göre kişiselleştirilmesine önem verilmelidir. Sıklıkla, Faktör VIII düzeyinin tespiti ile tedavinin seyrini izlemek kritiktir.

KOATE-DVI'nın klinik etkisi, tedavinin etkinliğini değerlendirmede en önemli unsurdur. Belirlenenden daha fazla KOATE-DVI uygulanması daha tatminkar klinik sonuçların elde edilmesinde gerekebilir. Eğer hesaplanan doz, beklenen Faktör VIII düzeyini elde etmede başarılı olmazsa veya eğer kanama, hesaplanan dozun uygulanması sonrası kontrol edilemezse, hastanın kan dolaşımındaki inhibitör varlığından şüphelenilir. Böyle bir durumda inhibitör varlığı kanıtlanmalı ve inhibitör düzeyleri uygun laboratuvar testleriyle belirlenmelidir.

İnhibitör mevcut olduğunda, antihemofilik faktör için doz gerekliliği oldukça değişkendir ve doz sadece klinik yanıtla tayin edilebilir. Düşük titre inhibitörlü bazı hastalar (10 Bethesda ünitesi) inhibitör titresindeki oluşan anamnestic artış olmaksızın faktör VIII ile başarılı olarak tedavi edilebilir. Tedaviye yönelik faktör VIII düzeyleri ve klinik yanıt yeterli yanıtı sağlamak için değerlendirilmelidir. Faktör IX kompleksi konsantreleri, antihemofilik faktör (domuz) veya anti-inhibitör koagülan kompleksi gibi alternatif tedavi ürünlerinin kullanımı, yüksek titre inhibitörlü hastalar için gerekebilir. Önceden tayin edilen plana göre sık olarak uygulanan Faktör VIII konsantresinin tekrarlanan dozları kullanılarak immün tolerans tedavisi, Faktör VIII inhibitörünün eradikasyonuna neden olabilir. En başarılı doz rejimleri, en az günde bir kere yüksek dozlarda Faktör VIII uygulanmasıyla yapılmıştır. Ancak, tek bir doz rejimi dünyada en etkili olarak kabul edilmemiştir. İmmün tolerans rejimlerinin idaresinde tecrübesi olan bir hemofili uzmanı ile konsültasyon önerilir.

#### Dozun hesaplanması

Faktör VIII düzeyindeki in vivo artışı (%), kg vücut ağırlığı için (IU/kg), gerekli dozun % 2 ile çarpılmasıyla tespit edilebilir. Hesaplama metodu, Abilgarrd ve arkadaşları (Abilgarrd ve et. al., çöktürülmüş glisin faktör VIII ile hemofili tedavisi, N Engl J Med 275(9): 47 1-5, 1966) tarafından verilen klinik bulgulara dayanmaktadır ve aşağıdaki örneklerde gösterilmiştir:

$$\text{Beklenen \% faktör VIII artışı} = \frac{\text{Uygulanan IU} \times \% 2/\text{IU/kg}}{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}$$

$$\text{Örneğin: 70 kg ağırlığındaki bir yetişkin için: } \frac{1400 \text{ IU} \times \% 2/\text{IU/kg}}{70 \text{ kg}} = \% 40$$

veya

$$\text{İstenilen doz (I.U.)} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)} \times \text{istenilen \% faktör VIII artışı}}{\% 2/\text{IU/kg}}$$

$$\text{Örneğin: 15 kg'lık çocuk için: } \frac{15 \text{ kg} \times \% 100}{\% 2/\text{IU/kg}} = 750 \text{ IU gereklidir.}$$

Hemostazisi sağlamak için gereken doz aşağıdaki genel kılavuza göre kanama epizodlarının ciddiyeti ve tipine bağlıdır.

### Hafif Hemoraji

Hafif yüzeysel veya erken hemorajiler Faktör VIII düzeyinde yaklaşık olarak in vivo % 20 artışa yol açan, kg başına 10 IU'luk tek bir doza cevap verebilir. İleride başka bir kanama olmadıkça tedavinin tekrarlanması gerekli değildir.

### Orta Derecede Hemoraji

Daha ciddi kanama epizodları (Ör: kesin hemartroz, bilinen travma) için, Faktör VIII düzeyi her kg için yaklaşık olarak 15-25 IU uygulanmasıyla % 30-% 50' ye artırılabilir. Eğer, başka bir tedavi gerekiyorsa, her 8-12 saatte bir her kg için 10-15 IU'luk tekrarlanan doz verilebilir.

### Ciddi Hemoraji

Yaşamsal organları kapsayan hayatı tehdit edici kanamalar veya olası hemorajilerin görüldüğü hastalarda (Ör: Santral sinir sistemi, retrofarenjiyal ve retroperitoneal boşluklar, iliopsoas kılıf) faktör VIII, hemostazis sağlamak için normalin % 80-% 100'üne artırılmalıdır. Bu, ilk rAHF [Antihemofilik faktör (İnsan), KOATE-DVI] dozunun kg başına 40-50 IU ve sürdürme dozunun her 8-12 saatte bir kg başına 20-25 IU olmasıyla hastaların çoğunda sağlanabilir. Majör cerrahi işlemler için faktör VIII düzeyleri yeterli yerine koyma tedavisini sağlamak için ameliyat öncesi ve sonrası dönemde kontrol edilmelidir.

### Ameliyat

Majör cerrahi işlemler için, Faktör VIII düzeyi 50 IU/kg'lık ön-cerrahi dozunun verilmesiyle yaklaşık olarak % 100'e arttırılabilir. Faktör VIII düzeyi, hasta ameliyata girmeden önce beklenen düzeyin sağlanıp sağlanmadığı hususunda kontrol edilmelidir. Hemostatik düzeyleri sağlamak için, başlangıçta her 6-12 saatte bir ve iyileşme tamamlanmaya kadar toplam 10-14 gün boyunca tekrarlanan infüzyonlar gerekebilir. Gereken faktör VIII yerine koyma tedavisinin şiddeti, uygulanan ameliyat sonrası rejim ve ameliyatın tipine bağlıdır. Minör cerrahi işlemler için, daha az şiddetteki tedavi yeterli hemostazı sağlayabilir.

### Profilaksi

Ağır hemofili-A hastalarında (faktör VIII düzeyi < %1) tekrarlayan hedef eklem kanamalarında profilaktik amaçla kullanılabilir.

Hastalarda bireysel olarak doğru olmayan teşhis, yetersiz doz, uygulama yolu ve biyolojik farklılıklar bu ürünün etkinliğini düşürebilir veya kullanımını takiben hastalık oluşturucu etkiye neden olabilir. Önemli olan noktalar; bu ürünün uygun şekilde saklanması, kullanım sırasında kullanma talimatları dikkatlice izlenmiş olması, ürünün reçetelendirilmesi öncesinde virüs geçiş riskinin dikkatlice tartılmış olması ve klinik yanıtın yetersiz olarak görüldüğü tedavinin başlangıcında plazma faktör VIII düzeylerinin ölçülmüş olmasıdır.

### **Uygulama şekli**

KOATE-DVI'nın her şişesi, etiketi üzerinde bildirilen internasyonel ünite (IU) insan antihemofilik faktör içermektedir. Sulandırılmış ilaç direk enjeksiyon veya damla infüzyonuyla intravenöz olarak verilmelidir. Ürün, sulandırma sonrası 3 saat içinde sadece intravenöz yol ile uygulanır.

Aşağıda verilen direktiflere göre ilaç sulandırılır. Uygulama hızı, hastalardaki kişisel yanıtı göre adapte belirlenir. Ancak 5-10 dakika içinde ilk dozun uygulanması genellikle iyi tolere edilmektedir.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** KOATE-DVI'nın böbrek ve karaciğer yetmezliği olan kişilerdeki güvenilirlik ve etkililik incelenmemiştir. Yarar/zarar oranı dikkate alınarak açıkça ihtiyaç duyulduğu durumlarda kullanılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:** KOATE-DVI çocuk hastalarda çalışılmamıştır. Fakat KOATE-DVI vücut ağırlığı başına dozun ayarlanmasıyla pediyatrik hastalarda oldukça yaygın kullanılmıştır.

**Geriatrik popülasyon:** KOATE-DVI'nın geriatrik popülasyondaki güvenilirlik ve etkililik incelenmemiştir. Yarar/zarar oranı dikkate alınarak açıkça ihtiyaç duyulduğu durumlarda kullanılmalıdır.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

Bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık olduğu durumlarda kontrendikedir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Virüs güvenliği

KOATE-DVI, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jakob (vCJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. KOATE-DVI'da 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 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.**

Hepatit B aşısının hemofili gösteren hastalarda gerekli olduğu ve bunun doğumda veya teşhis sırasında yapılmış olması önerilmektedir. Hepatit B aşısı aynı zamanda Hepatit A serumunda negatif gösteren hemofili hastaları içinde önerilmektedir.

Ürünün dikkatli bir şekilde uygulanması ve iğnelerin dikkatli bir şekilde kullanılması gerekmektedir. Kanla kontamine olan bir iğne ile yapılan perkütan pikürü, HIV (AIDS) ve hepatit dahil olmak üzere enfeksiyöz virüs bulaştırabilir. Yaralanma meydana gelirse derhal tıbbi tedbirleri alınız.

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

KOATE-DVI, rölatif olarak minör kanama epizodlarında kullanıldığında klinik olarak anlamlı olmayan kan izoaglutinin grubu düzeylerini içermektedir. Daha sık veya fazla dozlar gerektiğinde, A, B veya AB kan grubundan olan hastalar direk Coombs testiyle veya hemotokrit ölçülmesiyle progressif anemi için gözlenmiş olmalıdır.

KOATE-DVI, üretim işlemlerinin bir parçası olarak birlikte saflaştırılan ve doğal olarak oluşan von Willebrand faktörünü de içerir. KOATE-DVI, von Willebrand hastalığının tedavisinde etkinliği için araştırılmadığından, bu kullanım için onaylanmamıştır.

Bu tıbbi ürün her bir doz ünitesinde 0.044 g sodyum klorür ihtiva eder; klor içeriği hariç 25.3 mg sodyum ihtiva eder. Tansiyon hastalarında ve sodyum kısıtlaması olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

#### 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 immünooglobulinleridir 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.

Inhibitör gelişiminin klinik önemi inhibitör titresine bağlı olacaktır; düşük titrenin teşkil ettiği yetersiz klinik yanıt riski, yüksek titrelili 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 hasta tedavisinde deneyimli hekimler tarafından gerçekleştirilmelidir.

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

KOATE-DVI ile herhangi bir spesifik etkileşim çalışması yapılmamıştır. Bununla beraber, uzun süreli klinik tecrübeye dayanarak, diğer tedavi amaçlı ürünlerle ilgili bir etkileşim 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)**

Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

KOATE-DVI'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ ve-veya/ doğum/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

KOATE-DVI gerekli olmadıkça (sadece açıkça gereksinim duyulduğu durumlarda, yarar/ risk oranı dikkate alınmak suretiyle) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Koagülasyon Faktör VIII'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Koagülasyon Faktör VIII'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da KOATE-DVI tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve KOATE-DVI tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

KOATE-DVI'nın üreme yeteneği ve fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

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

KOATE-DVI'nın araç ve makine kullanım becerisi üzerine etkileri bilinmemektedir. Araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### **Güvenlilik profili özeti**

Aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar (bunların arsında 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).

KOATE-DVI 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 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
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Faktör VIII inhibisyonu	Yaygın olmayan (TGH'ler)* Çok yaygın (HTGH'ler)*
	Anemi, hiperfibrinojenemi	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi.	Seyrek
Psikiyatrik hastalıkları	Gerginlik hissi	Yaygın olmayan
Sinir Sistemi Hastalıkları	Baş ağrısı, parestezi, somnolans	Yaygın olmayan
	Kol, kulak ile yüzde karıncalanma	Seyrek
Göz hastalıkları	Bulanık görme	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıkları	Taşikardi	Seyrek
Gastrointestinal hastalıkları	Kusma, bulantı, karın ağrısı	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Pruritus, ürtiker	Seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Ateş, titreme, halsizlik, infüzyon yerinde batma	Yaygın olmayan
	Göğüs sıkışması	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

KOATE-DVI ile yapılan klinik çalışma esnasında, uygulanan toplam 1053 adet infüzyondan 7 adetle ilişkili olan ve sıklığı % 0,7'lik infüzyona karşılık gelen 10 adet advers reaksiyon görülmüştür.

#### 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](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

İnsan antihemofilik faktörü ile aşırı doz semptomları bilinmemektedir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan koagülasyon faktörleri

ATC-kodu: B02BD02

KOATE-DVI üretim işlemleri sırasında zarflı veya zarfsız virüs modellerinin uzaklaştırılması ve inaktivasyonu "Talecris Biotherapeutics" firmasında laboratuvar çalışmalarında valide edilmiştir. Zarflı olmayan virüs modelleri ile yapılan çalışmalar TNBP/ Polisorbat 80 muamelesi ve 80°C'lik ısı muamelesinin en geniş ölçüde azalmayı sağladığını göstermiştir.

KOATE-DVI, tri-n-bütül fosfat ve polisorbat 80 ile muamele edilir; 72 saat boyunca 80°C'de final kabı içinde liyofilize form halinde ısıtılır.

Bu nedenle, VSV (RNA zarflı virüsler için Vesiküler Stomatit Virüsü) ve HIV-1 (İnsan yetmezlik virüs tipi I) sadece, üretim işlemlerinin bu basamağında çalışılmıştır. Kuru ısı muamelesinin etkinliği, BVDV (Sığır viral diyare virüsü, hepatit C virüsü için model) ve Reo (Reovirüs Tip 3, hepatit A gibi fiziksel ve kimyasal ajanlara rezistan virüsler için model) dahil tüm virüs tipleri kullanılarak çalışılmıştır; HAV (Hepatit A virüsü), PPV (Porvovirüs, porvovirüs B19 için model) ve PRV (Pseudorabis virüsü, büyük, zarflı DNA virüsleri için model) inaktivasyonu üzerine nem içeriğinin etkileri araştırılmıştır.

	Zarflı virüs modelleri				Zarflı olmayan virüs modelleri		
	HIV-1	BVDV	PRV	VSV	Reo	HAV	PPV
Model	HIV-1/2	HCV	Büyük, zarflı DNA Virüsleri	RNA Zarflı Virüsler	Kimyasal ve fiziksel ajanlara rezistan HAV ile virüsler	HAV	B19
Global azalma faktörü	≥ 9.4	≥ 10.3	≥ 9.3	≥ 10.9	9.4	≥ 4.5	3.7

Benzer çalışmalar, hepatit C gibi lipid zarflı virüsler yanında, in vitro olarak canine parvovirüs ile hepatit A gibi lipid olmayan zarflı virüsleri 72 saat boyunca 80°C'lik bir ısı inkübasyonunun inaktive ettiğini göstermiştir.

KOATE-DVI, faktör VIII aktivitesini artırması yanında polisorbat 80 ile TNBP miktarlarının azaltılmasıyla bir dual etki gösteren jel geçirgenlik kromatografi basamağıyla saflaştırılmıştır.

#### Klinik güvenilirlik bilgileri

KOATE-DVI kullanılarak iki basamaklı bir klinik çalışma; öncesinde diğer plazma türevi antihemofilik faktör konsantreleri ile tedavi almış olan hemofili A'sı olan kişilerde uygulanmıştır.

1. basamakta, 19 bireyle yapılan farmakokinetik çalışmada istatistiksel kıyaslamalar KOATE-



DVI'nın ısıtılmayan ürüne (KOATE-HP) biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir. KOATE-DVI infüzyonundan 10 dakika sonra in vivo olarak yeniden kazanımın artışı % 1.90 I/kg' dır (KOATE-HP: % 1.82). KOATE-DVI'nın ortalama biyolojik yarı-ömrü 16.12 saattir (KOATE-HP: 16.13 saat). Çalışmanın ikinci basamağında, ortalama 54 gün boyunca (aralık: 24-93) evde tedavi ile 6 ay boyunca katılımcılar KOATE-DVI tedavisi almışlardır. Klinik çalışma veya klinik öncesi araştırmalarda inhibitör oluşumuna yönelik kanıtlar gözlenmemiştir. İkinci çalışma ise, immün yanıtı maksimize etmek için sadece, HIV negatif hastalar üzerinde uygulanmıştır. Hastalar, inhibitör gelişimi açısından gözlenirken, KOATE-DVI ile 50 maruziyet günü ve en az 6 aylık bir süre boyunca gözlenmiştir. Bu çalışmada, 17 adet HIV- negatif hemofili A hastasında, immünojenisite oluşumuna rastlanmamıştır.

### Etki mekanizması

KOATE-DVI, intravenöz yolla uygulanan, insan antihemofilik faktörünün (Faktör VIII) steril, stabil, arıtılmış ve kurutulmuş konsantresidir. Hemofili A hastalığı, plazma proteini pıhtılaşma faktörünün (Faktör VIII) koagülasyon aktivitesinin eksikliği ile karakterize herediter bir kanama hastalığıdır. Hastalık olan kişilerde hemoraji, spontan olarak veya sadece minör travma sonrası oluşabilir. Bu şekildeki bireylerde ameliyat, ilk olarak pıhtılaşma anormalliği düzeltilmeden mümkün değildir.

KOATE-DVI uygulaması, faktör VIII plazma düzeylerinde bir artışa neden olurken bu hastalardaki koagülasyon eksikliğini de geçici olarak düzeltebilir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim

İnsan antihemofilik faktörünün infüzyonu sonrası, genellikle koagülasyon düzeyinde ani olarak bir artış takibinde ise aktivitede hızlı bir azalma vardır; daha sonrasında ise, aktivitede azalma daha yavaş hızda görülür. Erken hızlı faz ekstravasküler kompartman ile dengeye ulaşma zamanını temsil eder ve ikinci veya yavaş olan faz ise, degradasyon sonucudur ve infüzyon edilen insan antihemofilik faktörünün gerçek biyolojik yarılanma ömrünü yansıtır.

#### Dağılım

Ürünün enjekte edilmesinden sonra, faktör VIII'in yaklaşık üçte ikisi ile dörtte üçü dolaşımda kalır. Plazmada ulaşılan faktör VIII aktivitesi önceden tahmin edilenin % 80 ile % 120'si arasında değişir. Plazma faktör VIII aktivitesi iki fazlı üstel fonksiyon eğrisi şeklinde azalır. Başlangıç fazında, damar içi ve diğer vücut sıvı kompartmanları arasında dağılım söz konusudur.

#### Biyotransformasyon

Artımlı geri kazanımı yaklaşık olarak  $0.020 \pm 0.003$  IU/ml/IU/kg v.a.'dır. Kg vücut ağırlığı başına 1 IU faktör VIII'nun intravenöz kullanımından sonra, faktör VIII aktivite seviyesi, yaklaşık % 2'dir.

#### Eliminasyon

Başlangıç fazında, damar içi ve diğer vücut sıvı kompartmanları arasında dağılım söz konusu olup plazmadan eliminasyon yarı ömrü 3-6 saattir. Daha yavaş olan sonraki fazda ise yarı-ömür 8-20 saat arasında değişmekte olup, yarı ömür ortalama 12 saat civarındadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Isı ile işlem görmüş KOATE-DVI'nın intravenöz uygulanmasını takiben tavşan ve sıçanlarda kardiyovasküler, solunum, hematolojik ve koagülasyon fonksiyonları değerlendirilmiştir. Materyal 8 ml/dakika hızında 100 IU/kg dozunda enjekte edilmiştir. Hayvanların anestezisi düzeyleri ile ilişkili olabilecek hafif dalgalanmalar haricinde bloke edilmemiş ve kaptopril bloke edilmiş sıçanlarda kardiyovasküler değişiklikler gözlenmemiştir. İnfüzyon sonrası 5-60 dakikada tavşan ve sıçanlarda beyaz kan hücreleri ve trombositlerde hafif bir düşme gözlenmiş ve bunlar 120 ile 240. dakikalarda yeniden kazanılmıştır. Hafifçe etkilenen diğer hematolojik parametreler kırmızı kan hücreleri, hemoglobin, hemotokrit, trombosit ve fibrinojenlerdir ve tümü de normal aralık içinde kalmıştır. Koagülasyon parametrelerinde, aktive edilen kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanı hemen hemen sabit kalmıştır. Dört saatlik periyod boyunca toplam plazma proteinindeki dereceli düşme çalışmadaki kanama rejiminin bir etkisi olabilir. Solunum parametrelerinde hafif değişiklikler (kan pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> ve total CO<sub>2</sub>) oluşmuştur, ancak bunlar fizyolojik önemde değildir. Test edilen diğer parametreler materyalin intravenöz infüzyonuyla etkilenmemiştir. KOATE-DVI'nın intravenöz uygulanmasını takiben kardiyovasküler, koagülasyon ve solunum fonksiyonlarında anlamlı etkiler olmamıştır. Bu sonuçlar, bu nedenle, 72 saat boyunca 80°C'de ısıtılan KOATE-DVI'nın çalışmada kullanılan her iki türde yan etkilere neden olmadığını göstermiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

İnsan albumini  
Sodyum klorür  
L-histidin  
Kalsiyum klorür

### **6.2. Geçimsizlikler**

KOATE-DVI başka ürünlerle birlikte veya karıştırılarak kullanılmamalıdır.

Sadece ambalajı içinde sunulan enjeksiyon/infüzyon seti kullanılmalıdır. Çünkü bazı infüzyon ekipmanlarının iç yüzeylerinde insan plazma pıhtılaşma Faktör VIII'in tutunması (adsorbsiyonu) sonucu tedavi başarısız olabilir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Sulandırıldıktan sonra 3 saat içerisinde kullanılmalıdır. Açıldıktan sonra kullanılmamış ürün atılmalıdır. Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız. 2-8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında), serin ve kuru yerlerde saklanmalıdır. Evde tedavi gibi durumlarda liyofilize toz 6 aya kadar oda sıcaklığında (25°C) Faktör VIII aktivitesinde bir kayıp olmadan saklanabilir. Seyreltici şişenin kırılmasına neden olacağından dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

5 mL, USP, Tip I renksiz cam

KOATE-DVI, çözücü ile önceden doldurulmuş şırınga ve enjeksiyon için aksesuarlarla beraber ambalajlanır.

Alüminyum etek-çerçeve ile mühürlenmiş fiskeyle çıkartılabilen plastik kapağın açılması aşamasında ikinci bir güvenlik olarak şişenin ağız kısmında plastik kapağı da çevreleyen bir emniyet bandrolü, üretici firma tarafından ambalaj sistemine eklenmiştir.

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

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

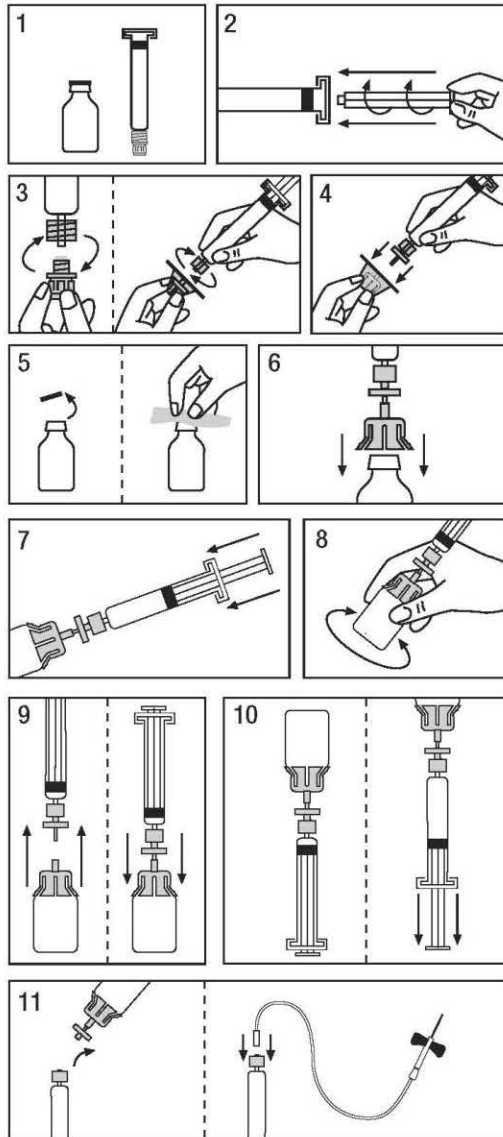
Sulandırma işlemi sırasında düz bir çalışma yüzeyinde aseptik teknik (temiz ve sterilize edilmiş) kullanınız.

Güvenlik bandını ürün flakonundan çıkarınız. Eğer güvenlik bandı yoksa veya kurcalandığına dair bir belirti gösteriyorsa KOATE-DVI kullanmayınız.

1. KOATE-DVI flakonu ve şırıngayı kullanmadan önce oda sıcaklığına gelene kadar ısıtınız (25°C). (1. adım)
2. Çözücüğü içeren şırıngaya plastik piston yerleştiriniz. (2. adım)
3. Filtreyi ambalajdan çıkarınız. Gri başlığı şırınga ucundan çıkarınız ve şırıngayı filtreye tutturunuz. (3. adım)
4. Flakon adaptörünü ambalajından çıkarınız, Şırınga ve filtreye tutturunuz. (4. adım)
5. Flakonun plastik flip başlığını çıkarınız ve kauçuk tıpanın maruz kalan yüzeyini bir antiseptik ile siliniz. (5. adım)
6. Şırınga / filtre / adaptör grubunu KOATE-DVI flakonunun üstüne yerleştiriniz ve tıpayı adaptör iğnesi ile deliniz. (6. adım)
7. Tüm çözücüğü şırınga pistonuna basarak KOATE-DVI flakonuna aktarınız. (7. adım)
8. 10-15 saniye boyunca kuvvetlice karıştırınız, sonra tam olarak çözününceye kadar sürekli olarak çeviriniz. Aşırı köpürmesinden kaçınınız. Renk kaybı ve partiküler madde gözlenirse kullanmayınız. (8. adım)
9. Şırınga/filtreyi, flakon/adaptörden, vakum serbest bırakarak ayırınız. (9. adım)
10. Flakonu ters çeviriniz ve çözeltinin enjektöre geçmesini sağlayınız. (10. adım)
11. Hastanın enjeksiyon yapılacak bölgesini hazırlayınız, filtre/flakon’u şırıngadan ayırınız. Kutu içerisindeki kelebek iğneyi kullanarak çözeltiyi intravenöz olarak enjekte ediniz.

Eğer doz birden fazla KOATE-DVI flakonu gerektiriyorsa, kutu içerisinde sunulan yeni bir önceden doldurulmuş şırınga, flakon adaptörü ve filtreyi kullanarak her bir flakonu sulandırınız.

**ÖNEMLİ:** Çözücü içeren şırıngayı infüzyon sistemleri veya diğer dozlarıyla kullanırken lütfen sistemin uyumluluğunu kontrol edin. Bazı durumlarda, ürünün uygun şekilde uygulanmasını sağlamak için bir adaptör gerekebilir.



## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Dem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172  
34755 Ataşehir-İstanbul  
Tel: 0 216 4284029  
Faks: 0 216 4284086

## **8. RUHSAT NUMARASI**

89

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

İlk Ruhsat Tarihi: 05.03.2013  
Ruhsat Yenileme Tarihi: 08.10.2013

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**