

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NovoSeven® RT 1.0 mg (50 KIU) enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Eptakog alfa (aktifleştirilmiş) 1 mg/flakon (50 KIU/flakon'a eşdeğer), karışım hazırlandıktan sonra 1 mg/ml

1 KIU, 1000 IU (İnternasyonal Ünite)'ye eşdeğerdir.

Eptakog alfa (aktifleştirilmiş), bebek hamsterların böbrek hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen moleküler kütlesi yaklaşık 50,000 Dalton olan rekombinant koagülasyon faktörü VIIa (rFVIIa)'dır.

#### Yardımcı maddeler:

Sukroz 10 mg/ml  
Sodyum klorür 2.3 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Beyaz liyofilize toz. Çözücü: berrak renksiz çözelti. Hazırlanmış çözeltinin pH'ı yaklaşık 6.0'dır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

NovoSeven® RT, aşağıda belirtilen hasta gruplarının kanama epizodlarının tedavisinde ve cerrahi uygulamalarında ya da invazif girişimlerinde kanamanın önlenmesinde endikedir.

- Pıhtılaşma faktörleri VIII veya IX'a karşı 5 Bethesda ünitesi (BU)'nin üzerinde inhibitör geliştirmiş olan konjenital hemofili hastaları
- Faktör VIII veya faktör IX uygulamasına karşı yüksek anamnestik yanıt vermesi beklenen konjenital hemofili hastaları
- Edinsel hemofili hastaları
- Konjenital FVII eksikliği olan hastalar

- GP IIb-IIIa'ya ve/veya HLA'ya karşı antikor geliştirmiş ve trombosit transfüzyonlarına daha önce ya da yeni direnç geliştirmiş olan Glanzmann trombastenili hastalar.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi hemofili ve/veya diğer kanama bozukluklarının tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

Inhibitörlü ya da yüksek anamnestik yanıt vermesi beklenen Hemofili A veya B hastaları

##### **Pozoloji:**

NovoSeven® RT, kanama epizodunun başlamasından sonra mümkün olduğu kadar erken uygulanmalıdır. Önerilen başlangıç dozu, intravenöz bolus enjeksiyon olarak, 90 µg/kg vücut ağırlığıdır. NovoSeven® RT'nin başlangıç dozunu takiben enjeksiyonlar tekrarlanabilir. Hemorajinin şiddetine, invazif girişimlere ya da uygulanan cerrahiye bağlı olarak tedavinin süresi ve enjeksiyonlar arasındaki aralık değişecektir.

Çocuklarda doz:

Mevcut klinik deneyim çocuklar ile erişkinler arasında dozun farklılaşmasını gerektirmediği halde, çocuklardaki klerens erişkinlerdekinden daha hızlıdır. Bu nedenle, çocuk hastalarda erişkin hastalardakine benzer plazma konsantrasyonlarının elde edilebilmesi için daha yüksek rFVIIa dozları gerekebilir (bakınız. bölüm 5.2).

##### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

Doz aralığı:

Hemostazın sağlanması için başlangıçta 2-3 saat aralarla uygulanır.

Eğer tedaviye devam etmek gerekirse, etkili hemostaz sağlandıktan sonra tedavinin sürdürülmesinin endike olduğu düşünölen süre boyunca doz aralığı sırası ile 4, 6, 8 ya da 12 saate kadar çıkarılabilir.

Hafif - Orta kanama epizodları (ev tedavisi dahil)

Erken girişimlerin, hafif-orta şiddetteki eklem, kas ve mukokutanöz kanamaların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Dozun iki şekilde uygulanması önerilebilir:

1) Üç saatlik aralarla iki-üç doz 90 µg/kg vücut ağırlığı.

Tedavinin sürmesi gerekiyorsa, 90 µg/kg ek bir doz uygulanabilir.

2) Tek doz 270 µg/kg vücut ağırlığı.

Ev tedavisinin süresi 24 saati geçmemelidir. Eğer sürekli tedavi gerekiyorsa hemofili tedavi merkezine başvurulmalıdır.

Ayda 4 veya dörtten daha sık kanama atağı geçiren inhibitörlü hemofili A veya B hastaları, kanama sıklığını azaltmak için, günde bir kez 90 µg/kg dozundaki NovoSeven® RT ile 3 ay süre ile tedavi edilebilirler.

Yaşlı hastalarda, kg vücut ağırlığı başına 270 µg tek doz kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

### Ağır kanama epizodları

Başlangıç dozu olarak 90 µg/kg vücut ağırlığı önerilmektedir ve hasta tedavi edildiği hastaneye giderken uygulanabilir. Takip eden dozlar hemorajinin tipi ve ağırlığına bağlı olarak değişir. Başlangıçtaki ilaç verilme sıklığı klinik bir gelişme gözlenene kadar her iki saatte bir olacak şekilde ayarlanmalıdır. Kesintisiz tedavi endike olduğunda, doz aralığı 1-2 gün için 3 saate yükseltilebilir. Takip eden günlerde de doz aralığı, tedavinin devam etmesinin endike olduğu düşünölen süre boyunca, 4, 6, 8 ya da 12 saat olacak şekilde artırılabilir. Büyük bir kanama epizodu 2-3 hafta tedavi edilebilir ve klinik olarak gerektiğinde bu süre uzayabilir.

### İnvazif girişim/cerrahi

Müdahale öncesinde başlangıç dozu olarak 90 µg/kg vücut ağırlığı hemen verilmelidir. Aynı doz iki saat sonra ve yapılan müdahalenin tipine ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak ilk 24-48 saat için 2-3 saatlik aralıklarla tekrarlanmalıdır. Büyük cerrahi girişimlerde, doz 2-4 saatlik aralıklarla tekrarlanarak, 6-7 gün devam edilmelidir. Doz aralığı, bundan sonraki iki haftalık tedavi için 6-8 saate artırılabilir. Büyük bir cerrahi girişim geçirecek hastalar iyileşme gerçekleşinceye kadar 2-3 hafta süreyle tedavi edilebilirler.

### Edinsel Hemofili

#### **Pozoloji:**

NovoSeven® RT, kanama epizodunun başlamasından sonra mümkün olduğu kadar erken uygulanmalıdır. Önerilen başlangıç dozu, intravenöz bolus enjeksiyon olarak, 90 µg/kg vücut ağırlığıdır. NovoSeven® RT'nin başlangıç dozunu takiben gerekirse enjeksiyonlar tekrarlanabilir. Hemorajinin şiddetine, invazif girişimlere ya da uygulanan cerrahiye bağlı olarak tedavinin süresi ve enjeksiyonlar arasındaki aralık değişecektir.

#### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

Başlangıçtaki doz aralığı 2-3 saat olmalıdır. Hemostaz sağlandıktan sonra, tedavinin sürdürölmesinin endike olduğu düşünölen süre boyunca doz aralığı sırası ile 4, 6, 8 ya da 12 saate kadar çıkarılabilir.

### Faktör VII eksikliği

#### **Doz, doz aralığı ve doz verme sıklığı**

Cerrahi ya da invazif girişim uygulanacak kanama epizodlarının tedavisi ve kanamanın önlenmesi için önerilen doz miktarı, hemostaz sağlanıncaya kadar her 4-6 saatte bir 15-30 µg/kg vücut ağırlığıdır. Doz ve enjeksiyon sıklığı her hasta için uyarlanmalıdır.

#### **Çocuklarda doz**

Uzun dönem profilaksi için, ağır klinik fenotipi olan 12 yaş altı çocuklardan elde edilmiş klinik deneyim sınırlıdır (bakınız bölüm 5.1).

Profilaksi için doz ve enjeksiyon sıklığı klinik yanıtı göre ve her hasta için uyarlanmalıdır.

### Glanzmann trombastenisi

#### **Doz, doz aralığı ve doz verme sıklığı**

Cerrahi ya da invazif girişim uygulanacak hastalarda kanama epizodlarının tedavisi ve kanamanın önlenmesi için önerilen doz miktarı iki saatlik (1.5-2.5 saat) aralıklarla kg vücut ağırlığı başına 90 µg'dır (80-120 µg aralığında). Etkili hemostaz sağlanabilmesi için en az üç

doz uygulanmalıdır. Devamlı infüzyona bağlı olarak etkinliğin olmadığı durumlar görülebileceğinden önerilen uygulama şekli bolus tarzında enjeksiyondur.

Dirençli olmayan hastalar için Glanzmann trombastenisi'nde ilk basamak tedavi tercihi trombosit uygulamasıdır.

### **Uygulama şekli:**

Çözelti, 6.6'da anlatıldığı gibi karıştırılarak hazırlanır ve intravenöz bolus enjeksiyon şeklinde 2-5 dakikada uygulanır.

Tedavinin izlenmesi – laboratuvar testleri

NovoSeven® RT tedavisinin izlenmesine gerek yoktur. Doz gereksinimini, kanama durumunun ağırlığı ve NovoSeven® RT uygulamasına alınan klinik yanıt yönlendirmelidir.

rFVIIa uygulamasından sonra, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) kısalma olduğu gösterilmiştir, ancak rFVIIa'nın klinik etkinliği ve PT ve aPTT arasında korelasyon gözlenmemiştir.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

NovoSeven® RT'nin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel kullanımına ilişkin bilgi yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuk hastalarda kullanım dozu için doktora danışılmalıdır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda, kg vücut ağırlığı başına 270 µg tek doz kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı veya fare, hamster veya sığır proteinlerine karşı aşırı duyarlılık.

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

Doku faktörünün normalden çok daha yoğun bir şekilde salgılandığı patolojik durumlarda, NovoSeven® RT tedavisi ile ilişkili trombotik olayların gelişme veya Dissemine İntravasküler Koagülasyon'un (DİK) indüklenme potansiyel riski olabilir.

Bu tür durumlar, ileri aterosklerotik hastalık, ezilme yaralanmaları, septisemi veya DİK'i olan hastaları içerebilir. Trombo-embolik komplikasyon riski nedeniyle; koroner kalp hastalığı öyküsü olan, karaciğer hastalığı olan, ameliyat sonrası dönemdeki, yeni doğmuş veya trombo-emboli veya dissemine intravasküler koagülasyon riski taşıyan hastalara NovoSeven® RT

uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu durumlarda, NovoSeven® RT tedavisinin yararı bu komplikasyonların riskinden daha fazla olmalıdır.

Rekombinant pıhtılaşma faktörü VIIa NovoSeven® RT, eser miktarda fare IgG, sığır IgG ve diğer artık kültür proteinleri (hamster ve sığır serum proteinleri) içerebildiğinden, preparatla tedavi edilen hastalarda bu proteinlere karşı aşırı duyarlılık gelişebilme olasılığı vardır. Böyle durumlarda antihistaminiklerle i.v. tedavi düşünülmelidir.

Alerjik veya anafilaktik tipte reaksiyonlar ortaya çıkarsa, uygulama derhal sonlandırılmalıdır. Şok durumunda, standart medikal şok tedavisi uygulanmalıdır. Hastalar, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalara, bu tür bulgular ortaya çıkarsa derhal ürün kullanımını sonlandırmaları ve doktorlarıyla bağlantıya geçmeleri öğütlenmelidir.

Ağır kanama durumunda, preparat, özellikle pıhtılaşma faktörü VIII ve IX inhibitörlü hastaların tedavisinde uzmanlaşmış hastanelerde veya eğer bu mümkün değilse, hemofili tedavisinde uzmanlaşmış bir doktorla yakın işbirliği yapılarak kullanılmalıdır.

Kanama kontrol altına alınamazsa hastanede tedavi uygulanması zorunludur. Hastalar/hastaya bakan kişiler tüm NovoSeven® RT kullanımları ve sonuçları hakkında hemen doktoru/hastayı takip eden hastaneyi bilgilendirmelidir.

Faktör VII eksikliği olan hastalarda NovoSeven® RT kullanımından önce ve sonra protrombin zamanı ve faktör VII pıhtılaşma aktivitesi izlenmelidir. Faktör VIIa aktivitesinin beklenen düzeye erişemediği ya da önerilen dozlarla tedaviden sonra kanamanın kontrol edilemediği durumlarda, antikor oluşumundan şüphelenilebilir ve antikor analizi yapılmalıdır. Faktör VII eksikliği hastalarında cerrahi girişimler sırasında NovoSeven® RT uygulamasının tromboza yol açtığı bildirilmiştir. Ancak, NovoSeven® RT ile tedavi edilen faktör VII eksikliği hastalarında tromboz riski bilinmemektedir (bakınız bölüm 5.1).

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz malabsorpsiyonu veya sukroz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

NovoSeven® RT her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir etki beklenmez.

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

NovoSeven® RT ve pıhtılaşma faktörü konsantreleri arasında potansiyel bir etkileşim riski bilinmemektedir. Aktifleştirilmiş veya aktifleştirilmemiş protrombin kompleks konsantreleri ile aynı anda kullanımından kaçınılmalıdır.

Antifibrinolitiklerin, hemofilik hastalarda cerrahi ile beraber kullanıldığında, özellikle de oral kavite gibi fibrinolitik aktiviteden zengin bölgelerdeki cerrahide ve ortopedik cerrahide, kan kaybını azalttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, antifibrinolitikler ve rFVIIa tedavisinin birlikte kullanılması ile ilgili deneyimler sınırlıdır.

Klinik olmayan bir çalışmaya göre (bakınız bölüm 5.3) rFVIIa ve rFXIII'ün kombine edilmesi önerilmemektedir. rFVIIa ve rFXIII arasındaki etkileşime ait klinik veri bulunmamaktadır.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

### Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak zararlı bir etki göstermemektedir (bakınız. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bir önlem olarak, gebelik döneminde NovoSeven® RT kullanımından kaçınılması tercih edilir. Onaylanmış endikasyonlarda rFVIIa'ya maruz kalınmasını bildiren az sayıdaki gebelik verileri, rFVIIa'nın gebeliğe veya fetüse/yeni-doğan çocuğa bir advers etkisini bildirmemektedir. Halen, konuyla ilişkili başka bir epidemiyolojik veri bulunmamaktadır.

rFVIIa'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

### Laktasyon dönemi

rFVIIa'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. rFVIIa'nın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da NovoSeven® RT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve NovoSeven® RT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik olmayan çalışmalar ve pazarlama sonrası veriler, rFVIIa'nın kadın veya erkek üreme performansına hiçbir zararlı etkisinin olmadığını göstermektedir.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde araştırma yapılmamıştır. Araç ya da makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

En sık bildirilmiş advers ilaç reaksiyonları yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ) sıklıkta; terapötik yanıtta azalma, ateş, döküntü, venöz tromboembolik olaylar, kaşıntı ve ürtikerdir.

Hem ciddi hem de ciddi olmayan advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları, sistem organ sınıflarına göre aşağıda verilmiştir.

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Dissemine intravasküler koagülasyon ve D-dimer düzeylerinde artışı ve AT düzeylerinde düşüşü de içeren ilişkili laboratuvar bulguları (bakınız. bölüm 4.4); koagülopati

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Hipersensitivite (bakınız. bölüm 4.3 ve 4.4)

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

**Sinir sistemi hastalıkları**

Seyrek: Baş ağrısı

**Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Arteriyel tromboembolik olaylar (miyokard enfarktüsü, serebral enfarktüs, serebral iskemi, serebral arter tıkanıklığı, serebrovasküler olay, renal arter trombozu, periferik iskemi, periferik arter trombozu ve intestinal iskemi); Anjina pektoris

Yaygın olmayan: Venöz tromboembolik olaylar (derin ven trombozu, i.v. enjeksiyon bölgesinde tromboz, pulmoner emboli, karaciğerin portal ven trombozunu da içeren tromboembolik olaylar, renal ven trombozu, tromboflebit, yüzeysel tromboflebit ve intestinal iskemi)

Bilinmiyor: İntrakardiyak trombus

**Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Bulantı

**Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ciltte döküntü (alerjik dermatit ve eritematoz döküntü dahil); pruritus ve ürtiker.

Bilinmiyor: Yüz kızarıklığı; anjiyo-ödem.

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Terapötik yanıtta azalma\*; ateş

Seyrek: Enjeksiyon bölgesinde ağrıyı içeren enjeksiyon bölgesi reaksiyonu

**Laboratuvar Araştırmaları**

Seyrek: Fibrin yıkım ürünlerinde artış; alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz ve protrombin düzeylerinde artış

Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler, etkinin ciddiyetindeki azalmaya göre sıralanarak sunulmuştur. Sadece pazarlama sonrasında bildirilmiş advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı “bilinmiyor” şeklinde sunulmuştur.

\* Etkinlikte eksiklik (terapötik yanıtta azalma) bildirilmiştir. NovoSeven® RT'nin dozaj rejiminin bölüm 4.2'de belirtilen tavsiye edilen dozaj ile uyumlu olması önemlidir.

### *Inhibitör antikor oluşumu*

Pazarlama sonrası deneyimde, hemofili A ve B hastalarında NovoSeven® RT veya faktör VII'ye karşı inhibitör antikor gelişimi bildirilmemiştir. NovoSeven® RT'ye karşı inhibitör antikor oluşumu, konjenital FVII eksikliği olan hastalar ile yapılan pazarlama sonrası gözlemsel kayıt çalışmasında bildirilmiştir.

Faktör VII eksikliği olan hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda, bildirilen tek advers ilaç reaksiyonu NovoSeven® RT ve FVII'ye karşı antikor gelişimidir (sıklığı: yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ )). Bazı olgularda, antikorlar *in vitro* inhibitör etki göstermiştir. Bu olgularda, daha önceden insan plazması ve/veya plazma kaynaklı faktör VII ile tedavi, FVII geninde ağır mutasyon ve aşırı doz NovoSeven® RT gibi antikor gelişimine katkıda bulunabilecek olan risk faktörleri mevcuttu. NovoSeven® RT ile tedavi edilen faktör VII eksikliği hastaları faktör VII antikorları açısından izlenmelidir (bakınız. bölüm 4.4).

### *Tromboembolik olaylar (arteriyel ve venöz)*

NovoSeven® RT onaylanmış endikasyonları dışında kullanıldığında, arteriyel tromboembolik olaylar yaygın olarak gözlenir ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ). Farklı klinik durumlarda, herbiri farklı hasta özellikleri ve bu nedenle farklı risk profilleri olan, halen onaylanmış endikasyonları dışında kullanıldığı plasebo kontrollü çalışmalardan toplanan verilerin meta-analizi, arteriyel trombo-embolik advers olay riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (NovoSeven® RT verilen hastalarda % 5.6'ya karşı plasebo verilen hastalarda % 3).

NovoSeven® RT'nin onaylanmış endikasyonları dışında kullanıldığında güvenilirliği ve etkililiği gösterilmemiştir ve bu nedenle, bu durumlarda NovoSeven® RT önerilmemektedir.

Trombo-embolik olaylar kalp durmasına yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

### *Edinsel hemofilisi olan hastalar*

61 edinsel hemofili hastasının toplam 100 tedavi epizodunda yürütülen klinik çalışmalar, bazı advers ilaç reaksiyonlarının daha sık (tedavi epizodunda %1) bildirildiğini göstermiştir: Arteriyel tromboembolik olaylar (serebral arter tıkanıklığı, serebrovasküler olay), venöz tromboembolik olaylar (pulmoner emboli ve derin ven trombozu), anjina pektoris, bulantı, ateş, eritematöz döküntü ve fibrin yıkım ürünleri düzeylerinde artış gösteren tetkikler.

### 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: 00 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

NovoSeven® RT'nin doza bağlı toksisitesi klinik çalışmalarda araştırılmamıştır.



On altı yılda, hemofili hastalarında dört doz aşımı olgusu bildirilmiştir. 5.5 mg yerine 24 mg rFVIIa alan 16 yaşındaki bir hastada doz aşımı ile ilgili olarak bildirilen tek komplikasyon kan basıncında geçici, hafif bir artış olmuştur.

Edinsel hemofili veya Glanzmann trombastenisi hastalarında doz aşımı olgusu bildirilmemiştir.

rFVIIa'nın önerilen dozunun 15-30 µg/kg olduğu faktör VII eksikliği hastalarında, önerilen dozun 10-20 katı ile tedavi edilen yaşlı (>80 yaş) bir erkek hastada bir doz aşımı epizodu trombotik olay (oksipital inme) ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, faktör VII eksikliği olan bir hastada NovoSeven® RT ve FVII'ye karşı antikor gelişimi, doz aşımı ile ilişkilendirilmiştir.

Ortaya çıkabilecek ek riske ilişkin bilgi bulunmadığından, önerilen dozların üstüne kasten çıkılmamalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kan pıhtılaşma faktörleri

ATC Kodu: B02BD08

Etki mekanizması:

NovoSeven® RT, aktifleştirilmiş rekombinant pıhtılaşma faktörü VII içerir. Etki mekanizması faktör VIIa'nın doku faktörüne bağlanmasını içerir. Bu kompleks, faktör IX'u faktör IXa'ya ve faktör X'u faktör Xa'ya aktifleştirerek küçük miktarda protrombinin trombine dönüşümüne öncülük eder. Trombin, hasar bölgesinde trombositlerin ve faktör V ve VIII'in aktifleşmesini sağlayarak fibrinojenin fibrine dönüşmesi ile hemostatik tıkaçın oluşumuna yol açar. Farmakolojik dozda NovoSeven® RT, hasar bölgesinde bulunan aktif trombositler üzerindeki faktör X'u doğrudan, doku faktöründen bağımsız olarak, aktifleştirir. Bu, protrombinin -doku faktöründen bağımsız olarak- bol miktarda trombine dönüşümü ile sonuçlanır.

Farmakodinamik etkiler:

Faktör VIIa'nın farmakodinamik etkisi lokal olarak faktör Xa, trombin ve fibrin oluşumunda artışa neden olur.

Altta yatan hastalığa bağlı olarak DİK'e yatkınlığı bulunan hastalarda pıhtılaşma sisteminin sistemik aktivasyonu riski teorik olarak tamamen göz ardı edilemez.

Konjenital FVII eksikliği olan hastalarla yapılmış gözlemsel kayıt çalışmasında (F7HAEM-3578), FVII eksikliği ve ağır klinik fenotipi olan 22 pediyatrik hastada (12 yaş altı) kanamaya karşın uzun dönem profilaksi için ortalama doz 30 µg/kg (17 µg/kg ila 200 µg/kg aralığında; 10 hastada en sık kullanılan doz 30 µg/kg) ortalama haftada 3 doz sıklığındadır (1 ila 7; en sık raporlanan doz sıklığı, 13 hastada haftada 3 kez).

Aynı kayıt çalışmasında 91 cerrahi hastanın 3'ünde tromboembolik olay gelişmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Sağlıklı kişiler

rFVIIa'nın farmakokinetik özellikleri, beyaz ırktan ve Japon ırkından 35 sağlıklı kişide bir doz artırma çalışmasında FVII pıhtılaşma testi kullanılarak incelenmiştir. Kişiler cinsiyetlerine ve etnik gruplarına göre tabakalandırılmış ve (her birine 3 doz) 40, 80 ve 160 µg/kg NovoSeven® ve/veya plasebo uygulanmıştır. Farmakokinetik profiller doz orantısallığı göstermiştir. Farmakokinetik özellikler cinsler ve etnik gruplar arasında benzerdir.

Ortalama sabit durum dağılım hacmi 130 ile 165 ml/kg arasında ve ortalama klerens değerleri saatte 33.3 ile 37.2 ml/kg ve ortalama terminal yarılanma ömrü 3.9 ile 6.0 saat arasında değişmiştir.

Farmakokinetik profilleri, doz orantısallığını göstermektedir.

#### İnhibitörlü hemofili A ve B

rFVIIa'nın farmakokinetik özellikleri, kanaması olmayan (2-12 yaşlarında) 12 pediyatrik hastada ve 5 erişkin hastada FVIIa testi kullanılarak çalışılmıştır. Çocuklarda araştırılmış olan 90 ve 180 µg/kg dozlarında doz orantısallığı elde edilmiştir ki bu, daha önceki daha düşük doz (17.5-70 µg/kg rFVIIa) bulgularıyla uyumludur.

#### Emilim:

Uygulanabilir değil.

#### Dağılım:

Kararlı durumda ortalama dağılım hacmi pediyatrik hastalarda 196 ml/kg olmasına karşın erişkin hastalarda 159 ml/kg olarak saptanmıştır.

#### Biyotransformasyon:

Uygulanabilir değil.

#### Eliminasyon:

Ortalama klerens, erişkinlerle göreceli olarak çocuk hastalarda yaklaşık %50 daha yüksekken (saatte 78 ml/kg'a karşın saatte 53 ml/kg), ortalama terminal yarılanma ömrü her iki grupta 2.3 saat olarak saptanmıştır. Klerens ile yaş ilişkili görünmektedir, bu nedenle daha genç hastalarda klerens % 50'den daha fazla artabilir.

#### Faktör VII eksikliği

#### Emilim:

Uygulanabilir değil.

#### Dağılım:

rFVIIa'nın, kg vücut ağırlığı başına 15 ve 30 µg kullanıldığındaki tek doz farmakokinetik özellikleri kullanılan iki doz arasında kararlı durumda dağılım hacmi (280-290 ml/kg), ortalama rezidens zamanı (3.75-3.80 saat) gibi dozdan bağımsız parametrelerle ilişkili olarak, anlamlı farklılık göstermemiştir.

### Biyotransformasyon:

Uygulanabilir değil.

### Eliminasyon:

rFVIIa'nın, kg vücut ağırlığı başına 15 ve 30 µg kullanıldığındaki tek doz farmakokinetik özellikleri, kullanılan iki doz arasında, yarılanma ömrü (2.82-3.11 saat) ve toplam vücut klerensi (70.8-79.1 ml/saat x kg) gibi dozdan bağımsız parametrelerle ilişkili olarak, anlamlı farklılık göstermemiştir.

Ortalama *in vivo* plazma geri kazanım oranı yaklaşık % 20'dir.

### Glanzmann trombastenisi

Glanzmann trombastenisi olan hastalarda NovoSeven® RT'nin farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır, ancak hemofili A ve B hastalarındaki farmakokinetik özelliklere benzer olması beklenmektedir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Preklinik güvenilirlik programındaki tüm veriler NovoSeven®'ın farmakolojik etkileri ile ilişkili bulunmuştur.

Sinomolgus maymununda oluşturulan gelişmiş bir kardiyovasküler modelde, rFXIII ve rFVIIa ile kombine tedavinin potansiyel sinerjistik etkisi, bu bileşiklerin tek başına uygulandığından daha düşük dozda daha abartılı bir farmakoloji (tromboz ve ölüm) ile sonuçlanmıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Toz

Sodyum klorür

Kalsiyum klorür dihidrat

Glisilglisin

Polisorbat 80

Mannitol

Sukroz

Metiyonin

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Çözücü

Enjeksiyonluk su

Histidin

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

## 6.2. Geçimsizlikler

NovoSeven® RT, infüzyon çözeltileri ile karıştırılmamalı veya damla infüzyonu şeklinde uygulanmamalıdır.

## 6.3. Raf ömrü

Preparatın raf ömrü, 25°C altında saklandığı takdirde 36 aydır.

Karışımın hazırlanmasını takiben 25°C'de 6 saat ve 5°C'de 24 saat süreyle kimyasal ve fiziksel stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, preparatın hemen kullanılması gerekir. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanımdan önceki saklama zamanı ve saklama koşulları, kullanıcının sorumluluğundadır ve kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda hazırlanmamışsa, 2°C - 8°C'de 24 saatten uzun süreli saklanmamalıdır.

## 6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

- NovoSeven® RT toz ve çözücü 25°C'nin altında saklanmalıdır.
- NovoSeven® RT toz ve çözücü ışıktan korunarak saklanmalıdır.
- Kullanıma hazır enjektöre zarar vermemek için preparat dondurulmamalıdır.
- Karışım hazırlanmış tıbbi ürünün saklanması için, bölüm 6.3'e bakınız.

## 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

NovoSeven® çözücüsü, kullanıma hazır enjektörde tedarik edilir.

NovoSeven® kutusunun içinde, polipropilen geri kaçma kilidi (emniyet belirteci) ve bromobutil kauçuk piston içeren Tip I cam enjektör bulunur. Enjektör başlığı bromobütül kauçuk içerir ve polipropilen emniyet belirteci ile muhafaza edilmiş şekildedir. Piston kolu propilenden yapılmıştır.

Her bir NovoSeven® RT kutusunun içinde aşağıdakiler bulunur:

- Enjeksiyonluk çözelti için beyaz toz içeren 1 adet flakon (2 ml)
- Karışım hazırlama çözücüsünü içeren 1 adet kullanıma hazır enjektör (3 ml)
- 1 piston kolu
- 1 flakon adaptörü

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

NovoSeven® çözücüsü, kullanıma hazır enjektörde tedarik edilir.

Enjektörü, flakonu ve kullanılmamış herhangi bir ürünü emniyetli bir şekilde atınız. İmhasına yönelik özel bir gereksinim yoktur. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık maddeler "Tıbbi

Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Her zaman aseptik teknik kullanılır.

Karışım Hazırlama:

Karışım hazırlama sırasında, NovoSeven® RT toz ve kullanıma hazır enjektör içerisindeki çözücü oda sıcaklığında olmalıdır. Flakonun plastik kapağını çıkarınız. Eğer plastik kapak yoksa veya gevşekse, bu flakonu kullanmayınız. Alkollü pamukla lastik tıpayı siliniz ve kullanmadan önce, kurumasını bekleyiniz. Sildikten sonra lastik tıpayı dokunmayınız.

Flakon adaptörünü koruyucu kılıfından çıkarmadan koruyucu kağıdını kaldırınız. Eğer koruyucu kağıt tamamen kapanmamışsa veya bozursa, flakon adaptörünü kullanmayınız. Koruyucu kapağı çeviriniz, flakon adaptörünü flakon üzerine yerleştiriniz. Hafifçe baş parmak ve işaret parmağı ile koruyucu kılıfı sıkınız. Koruyucu kılıfı flakon adaptöründen çıkarınız.

Piston kolunu, kullanıma hazır enjektör içindeki pistonla doğru direnç hissedinceye kadar saat yönünde çevirerek birleştiriniz. Enjektör başlığını, perforasyon kırılana kadar aşağı doğru bükerek kullanıma hazır enjektörden çıkarınız. Enjektör başlığı altındaki enjektör iğnesine dokunmayınız. Eğer enjektör başlığı gevşek veya yoksa, kullanıma hazır enjektörü kullanmayınız.

Kullanıma hazır enjektörü direnç hissedilinceye kadar flakon içerisine güvenli bir şekilde vidalayınız. Flakon aşağı bakacak şekilde hafifçe eğimli olarak kullanıma hazır enjektörü tutunuz. Flakon içerisine bütün çözücü enjekte etmek için piston kolunu itiniz. Piston kolunu aşağı doğru tutmaya devam ediniz ve tüm çözücü çözünene dek flakonu hafifçe çeviriniz. Köpük oluşmasına neden olacağından flakonu çalkalamayınız.

Daha fazla doza ihtiyaç varsa, prosedürü ek flakonlar, kullanıma hazır enjektörler ve flakon adaptörleri ile tekrarlayınız.

Karışım hazırlanmış NovoSeven® çözeltisi renksizdir; partiküler madde ve renk değişikliği için uygulanmadan önce gözle kontrolü yapılmalıdır.

NovoSeven®’ın karışıma hazırlandıktan hemen sonra kullanılması önerilmektedir. Karışım halindeki tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3’e bakınız.

Uygulama:

Piston kolunun tamamen itilmiş olduğundan emin olunuz. Flakonlu enjektörü baş aşağı tutunuz. Piston kolunu itmeyi durdurun ve karışım halindeki çözeltinin enjektöre dolarken hareket etmesine izin veriniz. Enjektörün içine karışmış çözeltiyi çekmek için hafifçe aşağıya doğru piston kolunu çekiniz.

Flakonu baş aşağı tutarken, herhangi bir hava kabarcığının yukarıya yükselmesine izin vermek için enjektöre hafifçe vurunuz. Hava kabarcıkları yok olana kadar piston kolunu yavaşça itiniz.

Eğer dozun tamamı gerekli değilse, ne kadar çözelti çektiğinizi görmek için enjektördeki göstergeyi kullanınız.

Flakon adaptörünü flakondan çıkartınız.

NovoSeven® artık enjeksiyona hazırdır. Uygun bir yer seçiniz ve iğneyi enjeksiyon yerinden çıkarmadan 2-5 dakikada damar içine yavaşça NovoSeven® enjekte ediniz.

Kullanılan materyalleri güvenle imha ediniz. Kullanılmamış olan tıbbi ürün ya da atık materyaller, lokal gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.  
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat 7  
34335 Etiler - İstanbul Türkiye  
Tel: 0 212 385 40 40  
Fax: 0 212 282 21 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

124/89

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

İlk ruhsat tarihi: 09.06.2008  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**