

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NovoSeven® RT 2 mg (100 KIU) enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Eptakog alfa (aktifleştirilmiş) 2 mg/flakon (100 KIU/flakon'a eşdeğer), rekonstitüye edildikten 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:

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. Rekonstitüye edilmiş 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

- Geçmişinde veya halihazırda trombosit transfüzyonlarına refrakter geliştirmiş Glanzmann trombastenili hastalarda
- Glanzmann trombastenili hastalarda trombosit süspansiyonun hazırda bulunmadığı hayati kanama varlığında refrakterlik aranmaksızın kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

İnhibitörlü 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 mcg/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 düşünülen 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 mcg/kg vücut ağırlığı. Tedavinin sürmesi gerekiyorsa, 90 mcg/kg ek bir doz uygulanabilir.
- 2) Tek doz 270 mcg/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 mcg/kg dozundaki NovoSeven® RT ile 3 ay süre ile tedavi edilebilirler.

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

Ağır kanama epizodları

Başlangıç dozu olarak 90 mcg/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 mcg/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 mcg/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 mcg/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 hastaya göre 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 mcg'dır (80-120 mcg 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 rekonstitüye edilerek 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:

Pediyatrik popülasyonda kullanım dozu için "Pozoloji" başlığı altında yer alan "Çocuklarda doz" bölümlerine bakınız.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, kg vücut ağırlığı başına 270 mcg 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. Tromboembolik komplikasyon riski nedeniyle; koroner kalp hastalığı öyküsü olan, karaciğer hastalığı olan, ameliyat sonrası dönemdeki, yeni doğmuş veya tromboemboli 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).

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

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, hemofili hastalarında, özellikle ortopedik cerrahide ve ağız boşluğu gibi fibrinolitik aktivite açısından zengin bölgelerde cerrahide, cerrahiye bağlı olarak 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda etkileşim çalışması 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

Tablo 1, klinik çalışmalar sırasında bildirilen advers reaksiyonları ve spontan (pazarlama sonrası) raporları listeler.

Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler, etkinin şiddetindeki azalmaya göre sıralanarak sunulmuştur. Sadece pazarlama sonrasında (örneğin klinik araştırmalar süresince olmayan) bildirilmiş advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı "bilinmiyor" şeklinde sunulmuştur.

Hemofili A ve B, edinsel hemofili, faktör VII eksikliği veya Glanzmann trombasteni ile birlikte 484 hastada (4297 tedavi epizodu dahil olmak üzere) yürütülen klinik araştırmalar advers ilaç reaksiyonlarının yaygın olduğunu gösterir ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$). Klinik araştırmalardaki toplam tedavi epizodu sayısı, 10.000'nin altında olduğu için, meydana gelebilecek en düşük advers ilaç reaksiyon sıklığı seyrek olarak belirlenmiştir ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$).

En sık bildirilmiş advers ilaç reaksiyonları yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$) sıklıkta; , ateş ve döküntü, ve en ciddi advers ilaç reaksiyonları tromboembolik olaylardır.

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

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: 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 1: Klinik Çalışmalardan ve Spontan Raporlardan (Pazarlama Sonrası) Elde Edilen Advers Reaksiyonlar

MedDRA sistem organ sınıfı	Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$);	Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$)	Sıklığı Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		-Dissemine intravasküler koagülasyon (bkz. bölüm 4.4) -D-dimer düzeylerinde artışı ve AT düzeylerinde düşüşü de içeren ilişkili laboratuvar bulguları (bakınız. bölüm 4.4); -Koagülopati	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		-Hipersensitivite (bakınız. bölüm 4.3 ve 4.4)	-Anafilaktik reaksiyon
Sinir sistemi hastalıkları		-Baş Ağrısı	
Vasküler hastalıklar	-Venöz tromboembolik olaylar (derin ven trombozu, i.v. enjeksiyon	-Arteriyel tromboembolik olaylar (miyokard enfarktüsü,	-İntrakardiyak trombus

	bölgesinde tromboz, pulmoner emboli, karaciğerin portal ven trombozunu da içeren tromboembolik olaylar, renal ven trombozu, tromboflebit, yüzeysel tromboflebit ve intestinal iskemi)	serebral enfarktüs, serebral iskemi, serebral arter tıkanıklığı, serebrovasküler olay, renal arter trombozu, periferik iskemi, periferik arter trombozu ve intestinal iskemi); -Anjina pectoris	
Gastrointestinal hastalıklar		-Bulantı	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	-Döküntü (alerjik dermatit ve eritematoz döküntü dahil) -Pruritus ve ürtiker.		-Yüz kızarıklığı -Anjiyo-ödem.
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	-Terapötik yanıtta azalma* -Ateş	-Enjeksiyon bölgesinde ağrıyı içeren enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	
Araştırmalar		-Fibrin yıkım ürünlerinde artış, -Alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz ve protrombin düzeylerinde artış	

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

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

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, her biri farklı hasta özellikleri ve bu nedenle farklı risk profilleri olan, halen onaylanmış endikasyonları dışında kullanıldığı plasebo kontrollü çalışmalardan toplanan verilerin meta-analizi, arteriyel tromboembolik 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 güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir ve bu nedenle, bu durumlarda NovoSeven® RT önerilmemektedir.

Tromboembolik 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; e-posta: 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.

16 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 mcg/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 pediatrik hastada (12 yaş altı) kanamaya karşın uzun dönem profilaksi için ortalama doz 30 mcg/kg (17 mcg/kg ila 200 mcg/kg aralığında; 10 hastada en sık kullanılan doz 30 mcg/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.

Gözlemsel bir hasta kaydı (F7HAEM-3521), Glanzmann trombastenisi olan ve NovoSeven ile tedavi edilen 133 hastayı kapsamıştır. 333 kanama epizodunun tedavisi için infüzyon başına medyan doz 90 mcg/kg idi (aralık 28 ila 450 mcg/kg). NovoSeven, 157 cerrahi prosedürde kullanılmış ve medyan doz 92 mcg/kg olmuştur (270 mcg/kg'a kadar). Tek başına veya antifibrinolitikler ve/veya trombositlerle kombinasyon halinde NovoSeven tedavisi, kanama en az 6 saat süreyle durdurulduğunda etkili olarak tanımlanmıştır. Etkililik oranları trombosit

transfüzyonlarına pozitif veya negatif direnç gösteren hastalarda sırasıyla %81 ve %82 iken, trombosit antikorları için test sonucu pozitif veya negatif olan hastalarda ise sırasıyla %77 ve %85 idi. Pozitif durum, herhangi bir hastaneye kabulde en az bir pozitif test anlamına gelir.

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 mcg/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 mcg/kg dozlarında doz orantısallığı elde edilmiştir ki bu, daha önceki daha düşük doz (17.5-70 mcg/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 mcg kullanıldığında 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 mcg kullanıldığında 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 güvenlilik verileri

Preklinik güvenlilik 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.

Flakonda

Rekonstitüsyon sonrasında 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 rekonstitüye edilmemişse, 2°C - 8°C'de 24 saatten uzun süreli saklanmamalıdır. Rekonstitüye edilen çözelti flakonda saklanır.

Yalnızca hastane uygulamaları için enjektörde (50 ml polipropilen)

Rekonstitüsyon, yeterli eğitim almış personel tarafından kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştirilmelidir. Bu koşullar altında kimyasal ve fiziksel stabilite, 50 mL enjektörde (polipropilen) saklandığında 25°C'de 24 saat boyunca gösterilmiştir. Hemen kullanılmaması durumunda kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve kullanım saklama süresi, yukarıda belirtilenden uzun olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

- NovoSeven® RT toz ve çözücü 25°C'nin altında saklanmalıdır.
- NovoSeven® RT toz ve çözücü ışıktan korunarak saklanmalıdır.
- Dondurulmamalıdır.
- Rekonstitüye edilen 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 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)
- Rekonstitüsyon için çözücü içeren 1 adet kullanıma hazır enjektör (3 mL)
- 1 piston kolu
- 1 flakon adaptörü, gözenek boyutu 25 mikrometre olan entegre partikül filtreli

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.

Rekonstitüsyon:

Rekonstitüsyon 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 flakon üzerindeki lastik tıpayı siliniz ve kullanmadan önce birkaç saniye kurummasını bekleyiniz. Sildikten sonra lastik tıpayı dokunmayınız.

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

Piston kolunu, kullanıma hazır enjektör içindeki pistonu 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 enjektörde olmak 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.

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

NovoSeven®'ın rekonstitüsyondan hemen sonra kullanılması önerilmektedir. Rekonstitüye edilen 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 durdurunuz ve rekonstitüye edilen 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 karışmış 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.

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

Yalnızca hastane kullanımı için flakonların toplanmasına yönelik prosedür

In vitro çalışmalar sırasında, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi, 50 mL enjektörde (polipropilen) 25°C’de 24 saat boyunca gösterilmiştir. Ürünle geçimlilik, 50 ml enjektör (polipropilen) bir adet 2 m infüzyon tüpü (polietilen) ve 5 mikrometre por boyutuna sahip in-line filtreden oluşan sistem için gösterilmiştir.

Flakonların toplanması (yalnızca hastane kullanımı):

- Tüm adımlar, yeterli eğitim almış personel tarafından kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında tamamlanmalıdır.
- Önerildiği gibi rekonstitüye edilmemesi, toplanmaması veya kullanılmaması durumunda kullanım süreleri ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır.
- Flakon adaptörünün kullanıldığından emin olunuz.
- Ürünü yukarıda *Rekonstitüsyon* altında tanımlandığı gibi sulandırınız. Boş enjektörü flakon adaptöründen sökünüz ve rekonstitüye ürünü içeren flakona bir flakon adaptörünün takıldığından emin olunuz.
- Prosedürü, uygun sayıda ek flakon, kullanıma hazır enjektör ve flakon adaptörü ile tekrar ediniz.
- 50 ml enjektöre (polipropilen) yaklaşık 5 ml steril hava çekiniz. Enjektörü direnç hissedene kadar flakon adaptörüne sabit şekilde vidalayınız. Flakon aşağı doğru bakacak şekilde enjektörü hafif eğik tutunuz. Flakona çok az hava enjekte etmek için piston çubuğuna hafifçe bastırınız. Flakon ters olarak enjektörü çevriniz ve flakonun içeriklerini enjektöre çekiniz.
- Enjektörde istenen hacmi elde etmek için yukarıdaki prosedürü rekonstitüye ürüne sahip kalan flakonlarla tekrar ediniz.

- Uygulama için 5 mikrometre por boyutuna sahip in-line filtre olduğundan emin olunmalıdır. Enjektör, infüzyon tüpü ve in-line filtrenin uygulamadan önce hazırlandığından ve hava bulunmadığından emin olunuz.
- Yeterli şekilde sulandırılmış ürüne sahip enjektör, CE-işaretli infüzyon pompasında (50 ml enjektör kabul edilerek) artık uygulama için hazırdır.
- İnfüzyon pompası, yalnızca eğitimli hastane personeli tarafından çalıştırılmalıdır.

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

124/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.05.2008
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ