

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NovoSeven® RT 1.0 mg (50 KIU) - Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Eptakog alfa (aktifleştirilmiş) 1.0 mg/flakon (50 KIU/flakon'a eşdeğer), sulandırmadan sonra 1 mg/ml.

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.

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 BU'nun üzerinde inhibitör geliştirmiş olan konjenital hemofili hastaları
- Faktör VIII veya faktör IX uygulamasına karşı yüksek anamnestic yanıt vermesi beklenen konjenital hemofili hastaları
- Edinsel hemofili hastaları
- Konjenital FVII eksikliği olan hastalar

- GP Iİb-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.

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 µg/kg vücut ağırlığıdır. NovoSeven® RT'nin başlangıç dozunu takiben enjeksiyonlar tekrarlanabilir. Tedavinin süresi ve enjeksiyonlar arasındaki aralık hemorajinin şiddetine, invazif girişimlere ya da uygulanan cerrahiye bağlı olarak 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 (Bölüm 5.2'ye bakınız).

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) İki-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.

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. İlaç verilme sıklığı başlangıçta bir klinik 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. Tedavinin süresi ve enjeksiyonlar arasındaki aralık hemorajinin şiddetine, invazif girişimlere ya da uygulanan cerrahiye bağlı olarak değişecektir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıçtaki doz aralığı 2-3 saat olmalıdır. Hemostaz sağlandıktan sonra, tedavinin sürdürülmesinin endike olduğu düşünülen 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.

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:

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

NovoSeven® RT infüzyon çözeltileriyle karıştırılmamalı veya damla infüzyonu şeklinde uygulanmamalıdır.

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.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye, yardımcı maddelere veya fare, hamster ve sığır proteinlerine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan kişilerde NovoSeven® RT kullanımı kontrendikedir.

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, sepsisemi veya DİK'i olan hastaları içerebilir.

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.

Ağır kanama durumunda, preparat, özellikle pıhtılaşma faktörleri VIII ve IX'a karşı inhibitör gelişen hastaların tedavisinde uzmanlaşmış hastanelerde veya eğer mümkün değilse, hemofili tedavisinde uzmanlaşmış bir doktora danışılarak kullanılmalıdır.

Yaşlı hastalarda, kg vücut ağırlığı başına 270 µg tek doz uygulaması ile klinik deneyim yoktur.

Ev tedavisinin süresi 24 saati geçmemelidir.

Kanama kontrol altına alınamazsa mutlaka hastaneye başvurulmalıdır. 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. NovoSeven® RT ile tedavi edilen faktör VII eksikliği hastalarında tromboz riski bilinmemektedir.

Bu ürün, düşük miktarda, fruktoz ve glukozdan oluşan bir disakarid olan sukroz içerir. Fruktoz intoleransı olan hastalara özel dikkat gösterilmelidir.

NovoSeven® RT her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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.

Gebelik dönemi

rFVIIa'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. NovoSeven® RT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve NovoSeven® RT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan üreme çalışmalarında, rFVIIa'nın üreme performansına hiçbir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

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

Pazarlama sonrası deneyimlere göre, advers ilaç reaksiyonları seyrek (1000 standart dozda 1'den az). Sistem organ sınıflarına göre analiz edildiğinde, pazarlama sonrası dönemde, hem ciddi hem de ciddi olmayan reaksiyonları içeren advers ilaç reaksiyonlarının bildirilme oranları aşağıdaki tabloda 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 ($< 1/10.000$)

Kan ve lenfatik bozukluklar

Çok seyrek: D-dimer artışı, tüketim koagülopatisi

Kardiyak bozukluklar

Çok seyrek: Miyokard enfarktüsü

Gastrointestinal bozukluklar

Çok seyrek: Bulantı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları

Seyrek: Etkinliğin olmadığı durumlar (terapötik yanıtta azalma)

Çok seyrek: Ateş, enjeksiyon bölgesinde ağrı

Laboratuvar Araştırmaları

Çok seyrek: Alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz ve protrombin düzeylerinde artış

Sinir sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Serebral infarkt ve serebral iskemiyi de içeren serebrovasküler bozukluklar

Cilt ve subkütan doku bozuklukları

Çok seyrek: Ciltte döküntü

Vasküler bozukluklar

Çok seyrek: Venöz trombotik olaylar, hemoraji

Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler, etkinin ciddiyetindeki azalmaya göre sıralanarak sunulmuştur.

Pazarlama sonrası dönemde bildirilen ciddi advers reaksiyonlar:

- Miyokard enfarktüsü veya iskemi, serebrovasküler bozukluk ve barsak enfarktüsü gibi arteriyel trombotik olaylar. Bu olguların büyük çoğunluğunda, hastalarda, altta yatan bir hastalığa, yaşa, ateroskleroza veya 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümünde tanımlandığı gibi mevcut bir medikal duruma bağlı olarak arteriyel trombotik bozukluklara yatkınlık söz konusudur.
- Tromboflebit, derin ven trombozu ve bununla ilişkili pulmoner emboli gibi venöz trombotik olaylar. Bu olguların büyük çoğunluğunda hastalar, eşlik eden risk faktörlerine bağlı olarak, venöz trombotik olaylara yatkındır. Eşlik eden bir durum, trombotik olay öyküsü, cerrahi sonrası immobilizasyon veya venöz kateterizasyon gibi venöz trombotik bozukluk riski artmış hastalar dikkatli takip edilmelidir.
- Karaciğerin trombotik olayları. Olguların çok büyük çoğunluğunda, hastalarda karaciğer hastalığı veya karaciğer cerrahisi nedeniyle yatkınlık söz konusudur.

Pazarlama sonrasında, çok nadir olarak, anafilaktik reaksiyonları içeren aşırı duyarlılık reaksiyon olguları bildirilmiştir. Alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Hemofili A ve B hastalarında faktör VII'ye karşı antikor gelişimi bildirilmemiştir. Faktör VII eksikliği olan hastalarda, rFVIIa tedavisinden sonra faktör VII'ye karşı antikor gelişen nadir olgular bildirilmiştir. Bu hastalar daha önceden insan plazma ve/veya plazma kaynaklı faktör VII ile tedavi edilmiş hastalardır. İki hastada antikorlar *in vitro* olarak inhibitör etki göstermiştir. NovoSeven® RT ile tedavi edilen faktör VII eksikliği hastaları faktör VII antikorlarına karşı dikkatli takip edilmelidir.

Glanzmann trombastenisi olan bir hastada rFVIIa uygulamasından sonra anjiyonötik ödem geliştiği spontan olarak bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Yukarıda belirtilen yan etkilerden farklı bir özellik bildirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda, kg vücut ağırlığı başına 270 µg tek doz uygulaması ile klinik deneyim yoktur.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Önerilen dozun 10-20 katı ile tedavi edilen yaşlı (>80 yaş) bir erkek faktör VII eksikliği hastasında trombotik bir olay bildirilmiştir.

Doz aşımına bağlı bir başka trombotik olay bildirilmemiştir; önerilen dozun 8-10 katı ile tedavi edilen 6 yaşındaki bir inhibitörlü Hemofili A hastasında bile trombotik olay bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Kan pıhtılaşma faktörleri

ATC Kodu: B02B D08

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, protrombin'in -doku faktöründen bağımsız olarak- bol miktarda trombine dönüşümü ile sonuçlanır. Böylece, 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 dışlanamaz.

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 rFVIIa 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.

Inhibitörlü 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. 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. Kararlı durumda ortalama dağılım hacmi pediyatrik hastalarda 196 ml/kg olmasına karşın erişkin hastalarda 159 ml/kg'dı. Klerens ile yaş ilişkili görünmektedir, bu nedenle daha genç hastalarda klerens % 50'den daha fazla artabilir.

Dağılım:

Kanaması olmayan hastalarda, kararlı durumda ve eliminasyon sırasındaki medyan belirgin dağılım hacimleri sırasıyla 106 ve 122 ml/kg, kanamalı epizodlarda ise sırasıyla 103 ve 121 ml/kg olarak bulunmuştur.

Eliminasyon:

İlacın eliminasyonu ortalama rezidens zamanı ve yarılanma ömrü olarak tanımlanmıştır. Kanaması olmayan hastalarda medyan rezidens zamanı 3.44 saat ve yarılanma ömrü 2.89 saat, kanamalı epizodlarda ise medyan rezidens zamanı 2.97 saat ve yarılanma ömrü 2.30 saattir. Medyan klerens, kanaması olmayan hastalarda 31.0 ml/saat x kg ve kanamalı epizodlarda 32.6 ml/saat x kg'dır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

rFVIIa'nın, 17.5, 35 ve 70 µg/kg vücut ağırlığı için tek doz farmakokinetik özellikleri lineer bir davranış göstermiştir.

Medyan *in vivo* plazma geri kazanım oranı kanaması olmayan hastalarda % 45.6, kanama epizodlu hastalarda % 43.5 idi.

Faktör VII eksikliği

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.

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) gibi dozdan bağımsız parametrelerle ilişkili olarak, anlamlı farklılık göstermemiştir. rFVIIa'nın, kg vücut ağırlığı başına 15 ve 30 µg kullanıldığında tek doz farmakokinetik özellikleri kullanılan iki doz arasında, 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 güvenlik programındaki tüm veriler rFVIIa'nın farmakolojik etkileri ile ilişkili bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Kalsiyum klorür dihidrat

Glisilglisin

Polisorbat 80

Mannitol

Sukroz

Metiyonin

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Enjeksiyonluk su

Histidin

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

Preparatın raf ömrü 24 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.
- Çözücü içeren flakona zarar vermemek için preparat dondurulmamalıdır.
- Sulandırılmış tıbbi ürünün saklanması için, bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir NovoSeven® RT kutusunun içinde aşağıdakiler bulunur :

- Enjeksiyonluk çözelti için beyaz toz içeren 1 adet flakon
- Sulandırma çözücüsünü içeren 1 adet flakon

Tip 1 camdan yapılmış flakonlar klorobutil tıpa ve üzerinde alüminyum kapak ile kapatılmıştır.

Kapatılmış flakonlar polipropilenden yapılmış korumalı (tamper-evident) koparılabilir (snap-off) dış kapak ile kapatılmıştır.

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

Enjektörü, flakonları 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 çözücü flakonları oda sıcaklığında olmalıdır. Flakonların plastik kapaklarını çıkarınız. Eğer plastik kapak yoksa veya gevşekse, bu flakonları kullanmayınız. Alkollü pamukla lastik tıparları siliniz ve kullanmadan önce, kurumalarını bekleyiniz. Uygun büyüklükte tek kullanımlık enjektör ve flakon adaptörü, transfer iğnesi (20-26G) veya diğer uygun tıbbi aletleri kullanınız.

- Flakon adaptörünü veya iğne ucunu enjektöre takınız.
- Pistonu çekerek, enjektörün içine çözücü flakonu içindeki çözücü miktarına eşit hacimde hava çekiniz (enjektör üzerindeki ml cc'ye eşittir). Flakon adaptörünün ve iğnenin ucuna dokunmamaya dikkat ediniz.
- Flakon adaptörünü çözücü flakonuna takınız veya iğneyi çözücü flakonunun lastik tıpasının içine sokunuz. Flakonun içine hava enjekte etmek için, belirgin bir direnç hissedinceye kadar pistonu itiniz.
- Enjektörle çözücü flakonunu ters çeviriniz. İğne kullanıyorsanız, iğne ucunun çözücü içinde olduğundan emin olunuz. Çözücü enjektörün içine çekmek için pistonu çekiniz.
- Boş çözücü flakonunu ayırınız. Flakon adaptörünü kullanıyorsanız, flakondan enjektörü ayırmak için yan yatırınız.
- Flakon adaptörlü enjektörü veya iğneyi toz flakonuna takınız. İğne kullanıyorsanız, lastik tıpanın ortasından girdiğinizden emin olunuz. Enjektörü, flakon aşağıda olacak şekilde, hafif yan yatırınız. Toz flakonuna çözücü enjekte etmek için pistonu yavaşça itiniz. Çözücünün doğrudan tozun üzerine boşaltılması köpük oluşumuna yol açacağından, çözücünün doğrudan NovoSeven® RT tozunun üzerine gelmemesine dikkat ediniz.
- Flakon içindeki toz tamamen çözünene kadar flakonu yavaşça çeviriniz. Köpük oluşmasına neden olacağından, flakonu çalkalamayınız.

Karıştırılarak hazırlanmış olan NovoSeven® RT çözeltisi renksiz bir çözeltidir ve uygulama öncesinde, içinde partikül madde olmaması ve renksiz olması açısından görsel olarak incelenmelidir.

Karıştırılarak hazırlanan NovoSeven® RT'yi plastik enjektörde saklamayınız.

NovoSeven® RT'nin hazırlandıktan sonra hemen kullanılması önerilmektedir.

Uygulama:

- Enjektörü baş aşağı çevirmeden önce, pistonun tamamen itilmiş olduğundan emin olunuz (piston, enjektörün içindeki basınçla geri itilmiş olabilir). İğne kullanıyorsanız, iğne ucunun çözelti içinde olduğundan emin olunuz. Flakonlu enjektörü baş aşağı tutunuz ve çözeltinin tamamını enjektöre çekebilmek için pistonu çekiniz.
- Flakon adaptörünü kullanıyorsanız, flakon adaptörünü -vida çıkarır gibi- çevirerek boş flakondan ayırınız. İğne kullanıyorsanız, iğne ucunu flakondan çıkarınız, iğne kapağını takınız ve bükerek enjektörden çıkarınız.
- NovoSeven® RT, artık, enjekte edilmek için hazırdır. Enjeksiyon için uygun bir yer seçiniz ve iğneyi enjeksiyon bölgesinden çıkarmadan, NovoSeven® RT'yi bir ven içine yavaşça enjekte ediniz.

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(LARI)

124/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.06.2008
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ