

## 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

NovoEight® 1000 IU enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir toz flakonun nominal olarak 1000 IU turoktokog alfa (rekombinant insan koagülasyon faktörü VIII) içerir.

NovoEight®, rekonstitüye edildikten sonra yaklaşık olarak 250 IU/mL turoktokog alfa (rekombinant insan koagülasyon faktörü VIII) içerir.

Potens (IU), Avrupa Farmakopesi (Ph.Eur) kromojenik tayin kullanılarak belirlenir. NovoEight®'in spesifik aktivitesi yaklaşık 8,300 IU/mg proteindir.

Turoktokog alfa (rekombinant insan koagülasyon faktörü VIII), 1,445 amino aside ve yaklaşık 166 kDA molekül kütlelerine sahip saflaştırılmış bir proteindir. Çin hamsteri yumurtalık (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilir ve hücre kültürü prosesinde, saflaştırma ya da son formülasyon sırasında herhangi bir insan veya hayvan kaynaklı protein ilavesi olmaksızın hazırlanır.

Turoktokog alfa, amino asit sekansında başka bir modifikasyonu olmayan bir B-domain trunkat rekombinant insan koagülasyon faktörü VIII'dir (B-domaini, yabancı tip B-domaininin 21 amino asidini içerir).

#### Yardımcı maddeler

##### Toz

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| Sodyum klorür                    | 36 mg/mL |
| Sodyum hidroksit (pH ayarı için) | y.m.     |

##### Çözücü

|               |         |
|---------------|---------|
| Sodyum klorür | 9 mg/mL |
|---------------|---------|

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Beyaz veya hafif sarı toz veya ufalanabilir kütle.  
Berrak ve renksiz enjeksiyonluk çözelti.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Hemofili A (konjenital faktör VIII eksikliği) hastalarının kanama tedavisinde ve profilaksisinde kullanılır.

NovoEight® tüm yaş gruplarında kullanılabilir.

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi hemofili tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında olmalıdır.

#### Tedavinin izlenmesi

Tedavi süresince, uygulanacak dozun ve tekrar edilen infüzyon sıklığının belirlenmesinde, faktör VIII seviyelerinin uygun şekilde tespit edilmesi önerilir. Her bir hasta, faktör VIII'e farklı yanıt verebilir, farklı yarılanma ömrü ve geri kazanım (recovery) gösterebilir. Vücut ağırlıkları normalden düşük veya fazla olan hastalarda vücut ağırlığına göre ayarlama yapılması gerekebilir. Yetişkin hastalardaki tek dozlu bir farmakokinetik çalışmada, maksimum maruz kalım ( $C_{maks}$ ) ve toplam maruz kalım (EAA), artan vücut kitle indeksi (VKİ) ile birlikte artmış olup, doz ayarlamasının gerekli olabileceğini göstermektedir. Vücut ağırlıkları normalden az hastalarda (VKİ  $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ) dozda artış ve obez hastalarda (VKİ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) dozda azalma gerekebilir, ancak spesifik doz ayarlamaları önermek için yeterli bilgi bulunmamaktadır (bkz Bölüm 5.2).

Özellikle majör cerrahi müdahaleler söz konusu olduğunda, ikame tedavinin koagülasyon analizi ile (plazma faktör VIII aktivitesi) kesin şekilde izlenmesi gerekmektedir.

Hastaların kan numunelerinde faktör VIII tayini için in vitro tromboplastin zamanı (aPTT) esaslı tek aşamalı pıhtılaşma tayini kullanıldığında, plazma faktör VIII aktivitesi sonuçları hem aPTT reaktifi tipinden hem de tayinde kullanılan referans standarttan anlamlı derecede etkilenebilir. Ayrıca, aPTT esaslı tek aşamalı pıhtılaşma tayini ve Avrupa Farmakopesi'ne uygun olan kromojenik tayin ile elde edilen tayin bulguları arasında anlamlı çelişkiler olabilir. Bu durum, özellikle de laboratuvarın ve/veya tayinde kullanılan reaktiflerin değiştirilmesi halinde önem taşımaktadır.

#### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Yerine koyma tedavisinin dozu ve süresi faktör VIII eksikliğinin şiddetine, kanamanın yeri ve boyutuna ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan faktör VIII ünitelerinin sayısı, faktör VIII ürünleri için mevcut WHO standardına ait Uluslararası Ünite (IU) ile ifade edilir. Faktör VIII'in plazmadaki aktivitesi yüzde (normal düzey insan plazmasına göre) ya da Uluslararası Ünite (plazmada faktör VIII için Uluslararası Standarda göre) şeklinde ifade edilir.

Bir Uluslararası Ünite (IU) faktör VIII aktivitesi, 1 mL normal insan plazmasında bulunan faktör VIII miktarına eşdeğerdir.

#### *Kanadıkça tedavi*

Gereken faktör VIII dozunun hesaplanmasında, kg vücut ağırlığı başına 1 Uluslararası Ünite

(IU) faktör VIII'in plazma faktör VIII aktivitesini 2 IU/dl artırdığı yönündeki gözlemsel/deneysel bilgi esas alınmaktadır. Gereken doz aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

Gereken ünite sayısı = vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör VIII yükselmesi (%) (IU/dL) x 0,5 (IU/kg / IU/dL).

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığında her zaman söz konusu olgudaki klinik etkililik esas alınmalıdır.

Aşağıdaki hemorajik olaylar söz konusu olduğunda faktör VIII aktivitesi, karşılık gelen periyottaki belirli plazma aktivite düzeyinin (IU/dl veya normalin yüzdesi olarak) altına düşmemelidir. Kanama epizotlarında ve ameliyatlarda uygulanacak doza kılavuzluk etmesi için aşağıdaki tablo kullanılabilir:

**Tablo 1 Kanama epizotlarında ve ameliyatlarda uygulanacak doz için kılavuz**

| Hemoraji derecesi/cerrahi prosedür tipi                      | Gereken FVIII düzeyi (%) (IU/dL)     | Dozların sıklığı (saat)/Tedavinin süresi (gün)   |
|--|--------------------------------------|--|
| <b>Hemoraji</b>  |                                      |  |
| Erken dönem hemartroz, kas içine kanama veya ağız içi kanama | 20-40                                | Ağrıyla beliren kanama epizodunda düzelme ya da iyileşme sağlanana kadar en az 1 gün her 12 ila 24 saatte bir tekrarlanır.   |
| Daha yaygın hemartroz, kas içine kanama veya hematom         | 30-60                                | İnfüzyon, 3 - 4 gün süreyle ya da ağrı ve disabilite düzelene kadar daha uzun süreyle her 12 - 24 saatte bir tekrarlanır.  |
| Yaşamı tehdit edici hemorajiler                              | 60-100                               | İnfüzyon, tehdit giderilene kadar 8 - 24 saatte bir tekrarlanır.   |
| <b>Cerrahi</b>   |                                      |  |
| <i>Diş çekimi dahil minör cerrahi</i>                        | 30-60                                | 24 saatte bir, en az bir gün, iyileşme sağlanana kadar   |
| <i>Majör cerrahi</i>   | 80-100 (preoperatif ve postoperatif) | İnfüzyon 8-24 saatte bir yeterli yara iyileşmesi olana kadar tekrarlanır, ardından %30-60 faktör VIII aktivitesini sürdürmek üzere tedaviye en az 7 gün daha devam edilir. |

#### *Profilaksi*

Ağır hemofili A hastalarında kanamaya karşı uzun süreli profilaksi. Normal şartlar altında

önerilen dozlar, iki günde bir verilen kg vücut ağırlığı başına 20-40 IU faktör VIII ya da haftada üç kez verilen kg vücut ağırlığı başına 20-50 IU faktör VIII'dir. Erişkin ve adölesanlarda (>12 yaş) daha az sıklıkta dozaj (üç günde bir veya haftada 2 kez 40-60 IU/kg) uygulanabilir. Bazı durumlarda, özellikle daha genç hastalarda, daha kısa doz aralıkları veya daha yüksek dozlar gerekli olabilir.

#### *Cerrahi*

Pediyatrik hastalarda cerrahi ile ilgili kısıtlı deneyim bulunmaktadır.

#### **Uygulama şekli:**

İntravenöz kullanım.

NovoEight® için önerilen infüzyon hızı 1-2 mL/dakikadır. Hız, hastanın rahatlık düzeyine göre belirlenmelidir.

Uygulama öncesinde tıbbi ürünün rekonstitüsü (karışım halinde hazırlanması) üzerine talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

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

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda deneyim bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmiştir. Bu hastalar ile karaciğer yetmezliği olmayan hastalar arasında etkililik ve güvenlilik açısından fark gözlenmemiştir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşın altındaki hastalarda kanamaya karşı uzun süreli profilaksi için iki günde bir, kg vücut ağırlığı başına 25-50 IU faktör VIII ya da haftada 3 defa kg vücut ağırlığı başına 25-60 IU faktör VIII önerilmektedir. 12 yaşın üzerindeki pediyatrik hastalarda doz önerileri, erişkinlerdeki ile aynıdır.

##### **Geriatrik popülasyon:**

65 yaşın üzerindeki hastalar ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listesi bulunan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Hamster proteinlerine karşı bilinen alerjik reaksiyon.

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

##### Aşırı duyarlılık

NovoEight® ile alerjik tip aşırı duyarlılık reaksiyonları olasıdır. Ürün, bazı hastalarda alerjik reaksiyonlara neden olabilen hamster proteinlerinden eser miktarlarda içerir. Aşırı duyarlılık semptomlarının ortaya çıkması halinde hastalara bu tıbbi ürünün kullanımını derhal durdurmaları ve hekimleri ile temasa geçmeleri tavsiye edilmelidir. Hastalar aşırı duyarlılığın kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüs sıkışması, hırıltı, hipotansiyon ve anafilaksi gibi erken işaretleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Şok durumunda, şok tedavisine yönelik mevcut tıbbi standartlar izlenmelidir.

### 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 immüno globülinleridir 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.

İnhibitör gelişiminin klinik önemi inhibitör titresine bağlı olacaktır; düşük titrenin teşkil ettiği yetersiz klinik yanıt riski, yüksek titreli 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 ulaşılamazsa 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 konusunda deneyimli hekimler tarafından yönlendirilmelidir.

### Kardiyovasküler olay

Mevcut kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda FVIII ile ikame tedavisi kardiyovasküler riski artırabilir.

### Katetere bağlı komplikasyonlar

Eğer bir santral venöz erişim cihazı (CVAD) gerekli ise, lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter yeri trombozu gibi CVAD ile ilişkili komplikasyonlar riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Hasta ve tıbbi ürünün serisi arasındaki bağlantının devam etmesi için, hastaya her NovoEight uygulamasında ürünün adı ve seri numarasının kaydedilmesi kesinlikle önerilir.

### Pediyatrik popülasyon

Belirtilen uyarılar ve önlemler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

### Yardımcı maddeler ile ilgili değerlendirme

Bu tıbbi ürün, rekonstitüye edilmiş flakon başına 30,5 mg sodyum ihtiva etmekte olup, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen yetişkinler için maksimum günlük 2 g'lık sodyum alımın %1,5'ine eşdeğerdir.

### İzlenebilirlik

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

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

İnsan koagülasyon faktör VIII (rDNA) ürünleri ile diğer tıbbi ürünler arasında bilinen bir etkileşim bulunmamaktadır.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Pediyatrik popülasyon:**

NovoEight® ile etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

NovoEight®'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Hemofili genel olarak erkeklerde görüldüğünden, turoktokog alfanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur.

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

NovoEight® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Kadınlarda hemofili A'nın seyrek görülmesine bağlı olarak, emzirme süresince faktör VIII kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, faktör VIII laktasyon süresince sadece açıkça endike olduğunda kullanılmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

NovoEight®'in üreme yeteneği üzerindeki etkisine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

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

NovoEight®'in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

### **Güvenlilik profilinin özeti**

Aşırı duyarlılık ya da alerjik reaksiyonlar (bunlar arasında 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).

İlgili aşırı duyarlılık reaksiyonları ile birlikte, hamster proteinine karşı antikor gelişimi çok nadiren gözlenmiştir.

NovoEight® 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 tablolatırılmış listesi

Aşağıda verilen tablo, MedDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve Tercihli Terim Düzeyi) uygundur.

Görölme sıklıkları şu yaklaşıma göre değerdendirilmiştir: 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 ( $< 1/10.000$ ) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

**Tablo 2 Klinik çalışmalardaki advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı**

| Sistem organ sınıfı   | Önceden tedavi görmüş hastalarda Sıklık <sup>a</sup> | Önceden tedavi görmemiş hastalarda sıklık <sup>a</sup> | Advers reaksiyon  |
|---|--|--|---|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları                            | Yaygın olmayan <sup>b</sup>                          | Çok yaygın <sup>b</sup>                                | Faktör VIII inhibisyonu   |
| Psikiyatrik hastalıklar                                     | Yaygın olmayan                                       |  | Uykusuzluk  |
| Sinir sistemi hastalıkları                                  | Yaygın olmayan                                       |  | Baş ağrısı, sersemlik hali, yanma hissi                                 |
| Kardiyak hastalıklar  | Yaygın olmayan                                       |  | Sinüs taşikardisi, akut miyokard enfarktüsü                             |
| Vasküler hastalıklar  | Yaygın olmayan                                       |  | Hipertansiyon, lenfödem, hiperemi                                       |
|   |  | Yaygın   | Kızarma, yüzeysel trombofilebit   |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları                         |  | Yaygın   | Döküntü ,eritematöz döküntü   |
|   | Yaygın olmayan                                       |  | Döküntü, likenoid keratoz, ciltte yanma hissi                           |
| Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları     | Yaygın olmayan                                       |  | Kas-iskelet sertliğı, artropati, ekstremitte ağrısı, kas-iskelet ağrısı |
|   |  | Yaygın   | Hemartroz, kas içi hemoraji   |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar      |  | Yaygın   | Öksürük   |
| Gastrointestinal sistem hastalıkları                        |  | Yaygın   | Kusma   |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Yaygın   |  | Enjeksiyon yeri reaksiyonları <sup>c</sup>                              |
|   |  | Yaygın   | Pireksi, kateter bölgesinde eritem                                      |
|   | Yaygın olmayan                                       |  | Yorgunluk, sıcaklık hissi, periferik ödem, ateş                         |

|  |                |        |  |
|--|----------------|--------|--|
| Araştırmalar   | Yaygın         |        | Hepatik enzim düzeylerinde yükselme <sup>d</sup> |
|  |                | Yaygın | Anti Faktör VIII antikor pozitif                 |
|  | Yaygın olmayan |        | Kalp atım hızında artış                          |
| Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar |                |        |  |
|  | Yaygın         |        | Yanlış doz uygulanması                           |
|  |                | Yaygın | İnfüzyona bağlı reaksiyon                        |
|  | Yaygın olmayan |        | Kontüzyon  |
| Ürün kaynaklı problemler                                 |                | Yaygın | Cihazda tromboz                                  |

a Hesaplamalar, tüm klinik çalışmalardaki 242 önceden tedavi görmüş hasta ve 60 önceden tedavi görmemiş hastanın toplam sayısına dayanmaktadır (301).

b Sıklık, tüm FVIII ürünleriyle ilgili, ağır hemofili A hastalarının yer aldığı çalışmalara dayalıdır.

c Enjeksiyon yeri reaksiyonları şunları içerir: enjeksiyon yerinde kızarıklık, enjeksiyon yerinde ekstremitasyon ve enjeksiyon yerine kaşıntı.

d Hepatik enzim düzeylerinde yükselme şunları içerir: alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gamma-glutamiltansferaz ve bilirubin.

#### Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Daha önce tedavi görmüş hastalarla, NovoEight® ile yapılan tüm klinik çalışmalar sırasında, NovoEight® uygulanan 242 hastanın 23'ünde toplam 35 advers reaksiyon bildirilmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon yeri reaksiyonları, yanlış doz uygulanması ve hepatik enzim düzeylerinde yükselme olmuştur. 35 advers reaksiyondan 2'si 6 yaşın altındaki 31 hastanın 1'inde bildirilmiş, 6-12 yaş arası hastalarda hiçbir advers reaksiyon bildirilmemiş, 12-18 yaş arasındaki 24 hastanın 1'inde bildirilmiş ve 155 erişkin hastanın (≥18 yaş) 21'inde 32 advers reaksiyon bildirilmiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon**

0-12 yaş arası 63 önceden tedavi görmüş pediyatrik ağır hemofili A hastasını ve 12-18 yaş arası 24 adölesan ağır hemofili A hastasını içeren klinik çalışmalarda, NovoEight®'in güvenilirlik profili bakımından pediyatrik ile erişkin hastalar arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Daha önce tedavi görmemiş hastalarla yapılan çalışmada, NovoEight® uygulanan yaşları 0-6 arasında olan 60 hastanın 33'ünde toplam 46 advers reaksiyon bildirilmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyon Faktör VIII inhibisyonudur (bakınız bölüm 4.4.). Yüksek riskli genetik mutasyonlar toplamın %92,3'ünde, yüksek titreli doğrulanmış inhibitörlerin %93,8'inde tanımlanmıştır. Diğer faktörler inhibitör gelişimi ile anlamlı olarak ilişkili değildir.



## Süphemeli adwers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası süphemeli ilaç adwers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir süphemeli adwers 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**

Rekombinant koagülasyon faktörü VIII ile herhangi bir doz aşımı semptomu bildirilmemiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, kan koagülasyon faktörü VIII  
ATC kodu: B02BD02

#### Etki mekanizması

NovoEight<sup>®</sup>, kesilmiş B-domainli bir rekombinant insan koagülasyon faktörü VIII olan turoktokog alfa içerir. Bu glikoprotein aktive edildiğinde insan faktörü VIII ile aynı yapıya sahiptir ve post-translasyonel değişiklikler plazma türevli molekülün değişiklikleri ile benzerdir. von Willebrand faktörünün bağlanması için önemli olan Tyr1680 (doğuştan tam uzunlukta) noktasında mevcut olan tirozin sülfasyon bölgesinin turoktokog alfa molekülünde tamamen sülfatlanmış olduğu bulunmuştur. Hemofili hastasına infüze edildiğinde, faktör VIII hastanın dolaşımındaki endojen von Willebrand faktörüne bağlanır. Faktör VIII/von Willebrand faktörü kompleksi, farklı fizyolojik fonksiyonlara sahip iki molekülün oluşur (faktör VIII ve von Willebrand faktör). Aktive faktör VIII, aktive faktör IX için ko-faktör işlevi görerek faktör X'un aktive faktör X'a dönüşümünü hızlandırır. Aktive faktör X, protrombini trombine dönüştürür. Trombin daha sonra fibrinojeni fibrine dönüştürür ve pıhtı oluşabilir. Hemofili A, düşük faktör VIII:C düzeylerine bağlı olan ve eklemlerde, kaslarda veya iç organlarda spontan oluşan ya da kaza veya cerrahi travma sonucu ortaya çıkabilen ciddi kanamalara neden olan cinsiyet kromozomuna bağlı kalıtsal bir kan pıhtılaşma bozukluğudur. Replasman tedavisi ile faktör VIII'in plazma düzeyleri artırılır, böylelikle faktör eksikliği geçici olarak düzeltilir ve kanama eğilimleri giderilir.

Ayrıca, yıllık kanama oranı (ABR), farklı faktör konsantreleri ve farklı klinik çalışmalar arasında kıyaslanabilir değildir.

#### Klinik etkililik

NovoEight<sup>®</sup>'in ağır hemofili A (FVIII aktivitesi  $\leq 1\%$ ) hastalarında kanamaların önlenmesi ve tedavisinde ve cerrahi müdahaleler sırasında güvenliliği ve etkililiğini değerlendirmek amacıyla dört çok merkezli, açık etiketli, kontrol grubu olmayan çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan üçü daha önce tedavi görmüş hastalarda, dördüncüsü daha önce tedavi görmemiş hastalarda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda 298 hastaya ilaç uygulanmıştır; inhibitörü olmayan 12 yaş ve üzeri 175 adölesan ve erişkin hasta ( $\geq 150$  maruziyet günü), inhibitörü olmayan 12 yaş altı daha önceden tedavi görmüş 63 pediyatrik hasta ( $\geq 50$  maruziyet günü) ve daha önceden tedavi görmemiş 6 yaşın altındaki 60 hasta.

238 daha önceden tedavi görmüş hastanın 188'si güvenlilik uzatma çalışmasına devam etmiştir. NovoEight® ile tedavinin güvenli olduğu ve amaçlanan hemostatik ve önleyici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Hastaların 298'inde gözlenen 3.293 kanamadan 2.902'si (%88,1) NovoEight®'in 1-2 infüzyonu ile düzelmiştir.

**Tablo 3 Daha önceden tedavi edilmemiş hastalarda (HTGH) ve daha önceden tedavi edilmiş hastalarda (TGH) NovoEight tüketimi ve hemostatik başarı oranları**

|   | Küçük çocuklar (0 ila <6 yaş) HTGH | Küçük çocuklar (0 ila <6 yaş) TGH | Büyük çocuklar (6 ila <12 yaş) TGH | Adölesanlar (12 ila <18 yaş) TGH | Erişkinler (≥ 18 yaş) TGH | Toplam                     |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Hasta sayısı  | 60                                 | 31                                | 32                                 | 24                               | 151                       | 298                        |
| Önlem için hasta başına kullanılan doz (IU/kg VA)<br>Ortalama (SS)<br>Min; Maks | 45,2 (14,4)<br>4,5 ; 363,8         | 41,5 (8,1)<br>3,4 ; 196,3         | 38,4 (9,4)<br>3,2 ; 62,5           | 28,5 (9,3)<br>17,4 ; 73,9        | 28,5 (8,3)<br>12 ; 97,4   | 32,8 (10,9)<br>3,2 ; 363,8 |
| Kanama tedavisi için kullanılan doz (IU/kg VA)<br>Ortalama (SS)<br>Min; Maks    | 43,6 (15,2)<br>11,9 ; 118,9        | 44 (12,6)<br>21,4 ; 93,8          | 40,4 (10,45)<br>24 ; 71,4          | 29,3 (10,3)<br>12,4 ; 76,8       | 35 (12,3)<br>6,4 ; 104    | 37,5 (13,4)<br>6,4 ; 193,8 |
| Başarı oranı <sup>a</sup> %   | %87                                | %92,2                             | %88,4                              | %85,1                            | %89,6                     | %88,9                      |

VA: Vücut ağırlığı, SS: Standart sapma

<sup>a</sup>Başarı 'Mükemmel' ya da 'İyi' olarak tanımlanmaktadır.

Ruhsatlandırma öncesi klinik veriler, rutin klinik uygulamada NovoEight®'in immunojenitesi, etkililiği ve güvenliliğine ilişkin ek dokümantasyon sağlamak amacıyla yürütülen, girişimsel olmayan, ruhsatlandırma sonrası bir güvenlilik çalışmasıyla desteklenmiştir. 14'ü 12 yaşın altında ve 54'ü 12 yaş ve üzerinde olan toplam 68 daha önceden tedavi görmüş hasta (> 150 maruziyet günü), toplamda 87,8 hasta yılı ve 8967 maruziyet günü süresince kanadıkça (N = 5) ve profilaktik (N = 63) tedavi almıştır.

#### Cerrahi

25 hastada toplam 30 cerrahi operasyon gerçekleştirilmiş olup bunların 26'sı majör ve 4'ü minör cerrahidir. Tüm cerrahi operasyonlarda hemostaz başarılı olmuştur ve tedavi başarısızlığı bildirilmemiştir.

Faktör VIII'e karşı inhibitör geliştiren hemofili A hastalarında İmmün Tolerans İndüksiyonu (ITI) hakkında veriler toplanmıştır. Daha önceden tedavi edilmemiş hastalardaki (HTGH)

klirik çalışmalar sırasında, 21 hasta ITI ile tedavi edilmiş ve 18 hasta (%86) ITI'yı negatif inhibitör test sonucu ile tamamlamıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

NovoEight ile yapılan tüm farmakokinetik (FK) alışmalar, 50 IU/kg NovoEight' in i.v uygulamasından sonra önceden tedavi edilmiş ağır hemofili A (FVIII  $\leq$ %1) hastaları ile gerçekleştirilmiştir. Plazma örneklerinin analizi hem tek aşamalı pıhtılaşma testi hem de kromojenik yöntem ile yürütölmüştür.

NovoEight®'in FVIII:C tayinlerinde tayin performansı değerlendirilmiş ve piyasalarda yer alan tam uzunlukta bir rekombinant FVIII ürünü ile karşılaştırılmıştır. Bu alışma, bu iki ürünle karşılaştırılabilir ve tutarlı sonuçlar alındığını ve NovoEight®'in plazmada, ayrı bir NovoEight® standardına gerek olmadan güvenilir bir şekilde ölçülebileceğini göstermiştir.

NovoEight®'in tek doz farmakokinetik parametreleri, pıhtılaşma testi için Tablo 4'te, kromojenik test için Tablo 5'te gösterilmektedir.

### Emilim:

NovoEight intravenöz olarak, doğrudan damar içine uygulanır. Bu nedenle, emilim çalışmaları yapılmamıştır.

### Dağılım:

Plazma FVIII aktivitesi, dağılım fazı belirgin olmayan bir mono-üstel bozunma ile azalır.

**Tablo 4 Yaşa göre NovoEight'in (50 IU/kg) tek doz farmakokinetik parametreleri – tek aşamalı pıhtılaşma testi – Ortalama (SS)**

| Parametre                        | 0 - <6 yaş    | 6 - <12 yaş   | $\geq$ 12 yaş |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                  | n=14          | n=14          | n=33          |
|                                  | Ortalama (SS) | Ortalama (SS) | Ortalama (SS) |
| Artan toparlanma (IU/dl)/(IU/kg) | 1,8 (0,7)     | 2 (0,4)       | 2,2 (04)      |
| EAA ((IU*sa)/dl)                 | 992 (411)     | 1109 (374)    | 1526 (577)    |
| KL (mL/sa/kg)                    | 6,21 (366)    | 5,02 (1,68)   | 3,63 (1,09)   |
| t <sub>1/2</sub> (sa)            | 7,65 (1,84)   | 8,02 (1,89)   | 11,00 (4,65)  |
| V <sub>kd</sub> (mL/kg)          | 56,68 (26,43) | 46,82 (10.63) | 47,40 (9,21)  |
| C <sub>maks</sub> (IU/dl)        | 100 (58)      | 107 (35)      | 123 (41)      |
| Ortalama alıkonma süresi (s)     | 9,63 (2,5)    | 9,91 (2,57)   | 14,19 (5,08)  |

C<sub>max</sub>: Maksimum Faktör VIII aktivitesiEAA: Faktör VIII aktivite zaman profili altındaki alan

V<sub>kd</sub>:Kararlı haldeki dağılım hacmi

KL: Klerens

t<sub>1/2</sub> = Terminal yarı-ömür

### Biyotransformasyon:

Uygulanabilir değil.

### Eliminasyon:

Plazma FVIII aktivitesi, mono-üstel bir düşüş ile elimine edilir.

**Tablo 5 Yaşa göre NovoEight'in (50 IU/kg) tek doz farmakokinetik parametreleri – Kromojenik test – Ortalama (SS)**

| Parametre                        | 0 - <6 yaş    | 6 - <12 yaş   | ≥12 yaş       |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                  | n=14          | n=14          | n=33          |
|                                  | Ortalama (SS) | Ortalama (SS) | Ortalama (SS) |
| Artan toparlanma (IU/dl)/(IU/kg) | 2,2 (0,6)     | 2,5 (0,6)     | 2,9 (0,6)     |
| EAA ((IU*sa)/dl)                 | 1223 (436)    | 1437 (348)    | 1963 (773)    |
| KL (mL/sa/kg)                    | 4,59 (1,73)   | 3,7 (1)       | 2,86 (0,94)   |
| t <sub>1/2</sub> (sa)            | 9,99 (1,71)   | 9,42 (1,52)   | 11,22 (6,86)  |
| V <sub>kd</sub> (mL/kg)          | 55,46 (23,53) | 41,23 (6)     | 38,18 (10,24) |
| C <sub>maks</sub> (IU/dl)        | 112 (31)      | 125 (27)      | 163 (50)      |
| Ortalama alıkonma süresi (s)     | 12,06 (1,9)   | 11,61 (2,32)  | 14,54 (5,77)  |

C<sub>max</sub>: Maksimum Faktör VIII aktivitesi

EAA: Faktör VIII aktivite zaman profili altındaki alan

V<sub>kd</sub>: Kararlı haldeki dağılım hacmi

KL: Klerens

t<sub>1/2</sub> = Terminal yarı-ömür

Farmakokinetik parametreler 6 yaşın altındaki pediyatrik hastalar ile 6 ila 12 yaş arası pediyatrik hastalar arasında benzer olmuştur. Pediyatrik hastalar ile erişkin hastalar arasında NovoEight®'in farmakokinetik parametrelerinde bir miktar değişkenlik gözlenmiştir. Hemofili A'lı erişkin hastalar ile karşılaştırıldığında pediyatrik hastalarda görülen daha yüksek KL ve daha kısa t<sub>1/2</sub>, kısmen, daha genç hastalarda kilogram vücut ağırlığı başına daha yüksek olduğu bilinen plazma hacmine bağlı olabilir.

Farklı VKİ kategorilerindeki 35 hemofili hastasında (≥18 yaş) tek dozlu bir farmakokinetik çalışma (50 IU/kg) yürütülmüştür. Artan VKİ ile maksimum maruz kalım (C<sub>maks</sub>) ve toplam maruz kalım (EAA) artmış olup, vücut ağırlıkları normalden düşük hastalarda (VKİ <18,5 kg/m<sup>2</sup>) ve obez hastalarda (VKİ ≥30 kg/m<sup>2</sup>) doz ayarlaması gerekebileceğini göstermektedir, bkz Bölüm 4.2.

**Tablo 6 VKİ sınıflarına<sup>a</sup> göre NovoEight'in (50 IU/kg) tek doz farmakokinetik parametreleri – Tek aşamalı pıhtılaşma testi – Ortalama (SS)**

| FK parametresi                   | Normalden az kiloda<br>N=5 | Normal kiloda<br>N=7 | Normalden fazla kiloda<br>N=8 | Obez Sınıf I<br>N=7    | Obez Sınıf II/III<br>N=7 |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Artan toparlanma (IU/dl)/(IU/kg) | 1,7 (0,2)                  | 2 (0,2)              | 2,4 (0,4)                     | 2,3 (0,3) <sup>b</sup> | 2,6 (0,3)                |
| EAA ((IU*h)/dl)                  | 1510 (360)                 | 1920 (610)           | 1730 (610)                    | 2030 (840)             | 2350 (590)               |
| KL (ml/h/kg)                     | 3,91 (0,94)                | 3,20 (1)             | 3,63 (1,24)                   | 3,37 (1,79)            | 2,51 (0,63)              |
| t <sub>1/2</sub> (h)             | 11,3 (2)                   | 11,7 (3,5)           | 9,4 (2,9)                     | 11,2 (3,5)             | 11,1 (2,7)               |
| V <sub>kd</sub> (ml/kg)          | 56,8 (5,4)                 | 44,8 (6,5)           | 39,6 (6)                      | 42 (9)                 | 35,0 (4,6)               |
| C <sub>maks</sub> (IU/dl)        | 100 (11)                   | 121 (10)             | 144 (26)                      | 140 (21)               | 161 (32)                 |
| Ortalama kalma süresi (h)        | 15,1 (3)                   | 15,3 (4,8)           | 11,9 (3,7)                    | 14,4 (4,6)             | 14,6 (3,7)               |

<sup>a</sup> VKİ grupları: Normalden az kilolu: VKİ <18,5 kg/m<sup>2</sup>, Normal kilolu: VKİ 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, Normalden fazla kilolu: VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, Obez Sınıf I: VKİ 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, Obez Sınıf II/III: VKİ ≥35 kg/m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> Sadece 6 hastaya dayanmaktadır.

**Tablo 7 VKİ sınıflarına<sup>a</sup> göre NovoEight'in (50 IU/kg) tek doz farmakokinetik parametreleri – Kromojenik test – Ortalama (SS)**

| FK parametresi                   | Normalden az kiloda<br>N=5 | Normal kiloda<br>N=7 | Normalden fazla kiloda<br>N=9 | Obez Sınıf I<br>N=7 | Obez Sınıf II/III<br>N=7 |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Artan toparlanma (IU/dl)/(IU/kg) | 2,2 (0,4)                  | 2,9 (0,3)            | 3 (0,5)                       | 3,2 (0,5)           | 3,5 (0,5)                |
| EAA ((IU*h)/dl)                  | 1860 (700)                 | 2730 (860)           | 2310 (1020)                   | 2780 (1210)         | 3050 (730)               |
| KL (ml/h/kg)                     | 3,28 (0,87)                | 2,25 (0,73)          | 2,84 (1,09)                   | 2,58 (1,56)         | 1,94 (0,52)              |
| t <sub>½</sub> (h)               | 11,7 (2,4)                 | 11,5 (3,6)           | 9,7 (3,4)                     | 10,4 (3,2)          | 10,5 (2,5)               |
| V <sub>kd</sub> (ml/kg)          | 49,1 (10,4)                | 31,2 (4,5)           | 31,6 (5,8)                    | 28,9 (5,1)          | 25,7 (4)                 |
| C <sub>maks</sub> (IU/dl)        | 138 (29)                   | 185 (24)             | 194 (31)                      | 200 (33)            | 227 (32)                 |
| Ortalama kalma süresi (h)        | 15,5 (3,2)                 | 15,2 (4,9)           | 12,6 (4,8)                    | 13,5 (4,6)          | 13,9 (3,7)               |

<sup>a</sup> VKİ grupları: Normalden az kilolu: VKİ <18,5 kg/m<sup>2</sup>, Normal kilolu: VKİ 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, Normalden fazla kilolu: VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, Obez Sınıf I: VKİ 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, Obez Sınıf II/III: VKİ ≥35 kg/m<sup>2</sup>.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tüm farmakokinetik çalışmalar, 50 IU/kg dozundan sonra yapılmıştır. Bu nedenle, doz doğrusallığı araştırılmamıştır.

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

Güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlı doz toksisitesinden oluşan konvansiyonel çalışmalar bazında klinik dışı veriler, insanlar için endişeye neden olabilecek bir durum meydana getirmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### Toz:

Sodyum klorür

L-histidin

Sukroz

Polisorbat 80

L-metiyonin

Kalsiyum klorür dihidrat

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Çözücü:

Sodyum klorür  
Enjeksiyonluk su

## 6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

## 6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:

30 ay buzdolabında (2°C - 8°C) saklandığı sürece.

Raf ömrü boyunca, 9 ayı geçmeyecek kesintisiz bir süre için 30°C ve altındaki oda sıcaklığında ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) veya 3 ayı geçmeyecek kesintisiz bir süre için oda sıcaklığı üzerinde (30°C ila 40°C arasında) saklanabilir.

Ancak buzdolabından bir kere çıkarıldıktan sonra tekrar buzdolabına koyulmamalıdır. Saklamanın başladığı zaman ve saklama sıcaklığı ürün kutusu üzerine kaydedilmelidir.

Rekonstitüsyon sonrasında (kullanıma hazırlandıktan sonra):

Kullanıma hazırlandıktan sonraki kimyasal ve fiziksel stabilite aşağıdakiler için gösterilmiştir:

- 24 saat süreyle 2°C- 8°C'de saklanır.
- 4 saat süreyle 30°C'de saklanır; 9 ayı geçmeyecek kesintisiz bir süre için oda sıcaklığında ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) saklanan ürün için geçerlidir.
- 4 saat süreyle 40°C'ye kadar saklanır; 3 ayı geçmeyecek kesintisiz bir süre için oda sıcaklığı üzerinde (30°C ila 40°C arasında) saklanan ürün için geçerlidir.

Mikrobiyolojik açıdan bu ürün, rekonstitüsyon sonrasında hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanıma hazırlanmış ürünün saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve normal şartlar altında, rekonstitüsyon kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleşmediği sürece, yukarıda bahsedilen süreleri geçmemelidir.

Oda sıcaklığında ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) veya 40°C'ye kadar 4 saatten fazla saklanan kullanılmamış rekonstitüye ürün atılmalıdır.

## 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklanmalıdır (2°C - 8°C). Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak için, flakon orijinal kutusunda saklanmalıdır.

Oda sıcaklığında ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) veya 40°C'ye kadar saklama ve tıbbi ürünün rekonstitüsyon sonrası saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her NovoEight® 1000 IU enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü ambalajı şunları içerir:

- 1 adet kauçuk (klorobütil) tıpalı flakon (tip I cam) içinde toz
- Rekonstitüsyon için 1 adet steril flakon adaptörü
- 1 adet bromobütil tıpalı enjektör başlıklı, kauçuk (bromobütil) pistonlu, geri kaçış kilidi (polipropilen) bulunan kullanıma hazır enjektör içinde 4 mL çözücü
- 1 adet piston kolu (polipropilen)

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

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

NovoEight®, enjektör içinde verilen çözücü ile toz karıştırılarak hazırlandıktan sonra (rekonstitüye edilerek) intravenöz yolla uygulanır. Rekonstitüsyon sonrası çözelti berrak veya hafif opalesan görünümündedir. Bulanık görünen veya tortu içeren çözeltileri kullanmayınız.

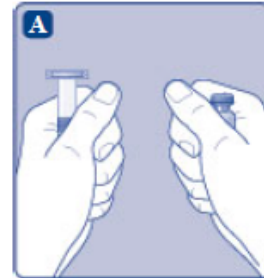
Ayrıca bir infüzyon setine (ince tüp ve kelebek iğne), steril alkollü bezlere, gazlı bezlere ve flasterlere ihtiyacınız olacaktır. Bunlar, NovoEight® ambalajında yer almaz.

Her zaman aseptik teknik kullanınız.

### Rekonstitüsyon

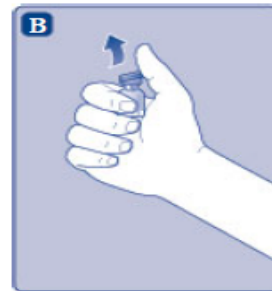
A)

Flakonu, flakon adaptörünü ve kullanıma hazır enjektörü ambalajından çıkarınız. Piston koluna dokunmayınız ve kutu içinde bırakınız. Flakonun ve kullanıma hazır enjektörün oda sıcaklığına gelmesini sağlayınız. Bunu, elleriniz kadar ılık olana kadar elleriniz içinde tutarak yapabilirsiniz. Flakonu ve kullanıma hazır enjektörü ısıtmak için başka bir yol kullanmayınız.

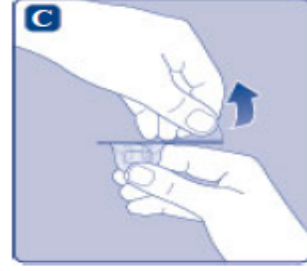


B)

Plastik kapağı flakondan çıkarınız. Eğer plastik kapak gevşekse veya yoksa bu flakonu kullanmayınız. Flakondaki lastik tıpayı steril alkollü bez ile siliniz ve kullanmadan önce birkaç saniye kurummasını bekleyiniz.



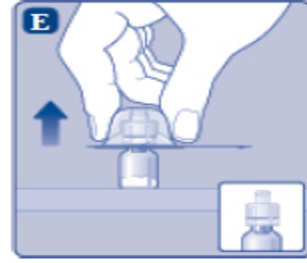
C)  
Koruyucu kağıdı flakon adaptöründen çıkarınız.  
Koruyucu kağıt tam kapalı değilse veya yırtıksa, bu flakon adaptörünü kullanmayınız.  
Flakon adaptörünü koruyucu kapaktan parmaklarınızla çıkarmayınız.



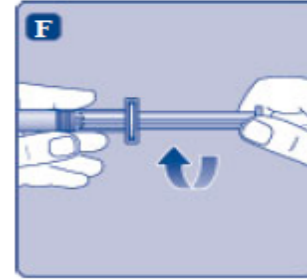
D)  
Koruyucu kapağı ters çeviriniz ve flakon adaptörünü flakona takınız. Taktıktan sonra flakon adaptörünü flakondan çıkarmayınız.



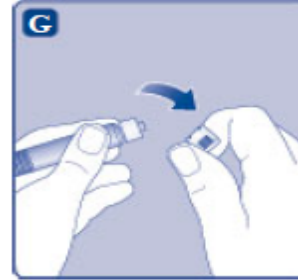
E)  
Koruyucu kapağı baş ve işaret parmağınızla şekilde gösterildiği gibi hafifçe sıkınız. Koruyucu kapağı flakon adaptöründen çıkarınız.



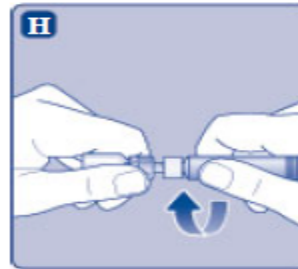
F)  
Piston kolunu geniş üst kısmından kavrayınız ve piston kolunu hemen kullanıma hazır enjektör içindeki dalıcı pistonu doğru, direnç hissedilene kadar saat yönünde çevirerek enjektöre bağlayınız.



G)  
Delikli kısımdan kırılana kadar aşağı yönde eğmek suretiyle enjektör kapağını kullanıma hazır enjektörden çıkarınız. Enjektör kapağının altında bulunan enjektörün ucuna dokunmayınız.



H)  
Kullanıma hazır enjektörü direnç hissedilene kadar çevirerek flakon adaptörüne sıkıca takınız.





I)

Kullanıma hazır enjektörü hafif eğik ve flakon aşağı bakacak şekilde tutunuz. Piston kolunu flakonun içine tamamen girene kadar itiniz.



J)

Piston kolunu aşağıya doğru basılı tutunuz ve toz çözülene kadar flakonu dairesel hareketlerle döndürünüz. Köpüklenmeye yol açacağından flakonu çalkalamayınız.



Rekonstitüsyondan hemen sonra NovoEight®'in kullanılması önerilir. Rekonstitüye tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

Daha büyük bir doz gerekirse, A ile J arası adımları ek flakonlarla, flakon adaptörleri ve kullanıma hazır enjektörler ile tekrarlayınız.

#### Rekonstitüye çözeltinin uygulanması

K)

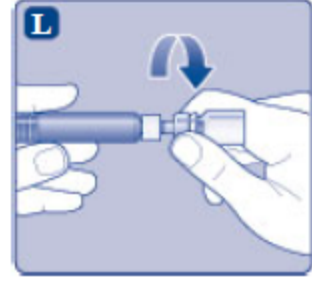
Piston kolunu tamamen içe basılı halde tutunuz. Flakon baş aşağı bakacak şekilde enjektörü çeviriniz. Piston kolunu itmeyi durdurunuz ve kendiliğinden geri hareket etmesine izin veriniz; bu esnada rekonstitüye çözelti enjektörü dolduracaktır. Rekonstitüye çözeltiyi enjektöre çekmek için piston kolunu hafifçe aşağı çekiniz.



Eğer dolu flakonun sadece bir kısmına ihtiyacınız varsa, doktorunuz veya hemşireniz tarafından size anlatıldığı gibi, rekonstitüye çözeltiden ne kadar çektiğinizi görmek için enjektör üzerindeki ölçüğe bakınız.

Hava kabarcıkları varsa bunların üst kısma yükselmesini sağlamak için, flakonu baş aşağı tutarken enjektöre parmaklarınızın ucuyla hafifçe vurunuz. Tüm hava kabarcıkları kaybolana kadar piston kolunu itiniz.

L)  
Flakon adaptörünü flakon ile çevirerek açınız.



NovoEight® artık enjeksiyon için hazırdır. Uygun bir yer belirleyiniz ve NovoEight®'i damar içine, 2-5 dakikalık bir sürede yavaşça enjekte ediniz.

#### İmha

Enjeksiyondan sonra kullanılmamış tüm NovoEight® çözeltisini, infüzyon setiyle birlikte enjektörü, flakon adaptörü ile birlikte flaconu ve diğer atık maddeleri eczacınızın tarif ettiği şekilde atınız.

Olağan ev atıkları ile birlikte atmayınız.

### **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  
Faks: 0 212 282 21 20

### **8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI**

2018/154

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

İlk ruhsat tarihi: 15.03.2018  
Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**