

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NovoSeven 1 mg (50 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
NovoSeven 2 mg (100 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
NovoSeven 5 mg (250 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
NovoSeven 8 mg (400 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

NovoSeven 1 mg (50 KIU)

NovoSeven je dodáván jako prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok obsahující eptacogum alfa (activatum) 1 mg/injekční lahvička (odpovídá 50 KIU/injekční lahvička).

NovoSeven 2 mg (100 KIU)

NovoSeven je dodáván jako prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok obsahující eptacogum alfa (activatum) 2 mg/injekční lahvička (odpovídá 100 KIU/injekční lahvička).

NovoSeven 5 mg (250 KIU)

NovoSeven je dodáván jako prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok obsahující eptacogum alfa (activatum) 5 mg/injekční lahvička (odpovídá 250 KIU/injekční lahvička).

NovoSeven 8 mg (400 KIU)

NovoSeven je dodáván jako prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok obsahující eptacogum alfa (activatum) 8 mg/injekční lahvička (odpovídá 400 KIU/injekční lahvička).

1 KIU odpovídá 1 000 IU (mezinárodních jednotek).

Eptakog alfa (aktivovaný) je rekombinantní koagulační faktor VIIa (rFVIIa) s molekulovou hmotností asi 50 000 daltonů vyrobený z ledvinových buněk mláďat křečků (BHK buňky) rekombinantní DNA technologií.

Po rekonstituci rozpouštědlem přípravek obsahuje eptacogum alfa (activatum) 1 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Bílý lyofilizovaný prášek. Rozpouštědlo: čirý bezbarvý roztok. pH rekonstituovaného roztoku je přibližně 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

NovoSeven je určen k léčbě krvácivých příhod a pro prevenci krvácení při operacích nebo invazivních procedurách u následujících skupin pacientů

- pacienti s vrozenou hemofilií s inhibitory koagulačních faktorů VIII nebo IX > 5 Bethesda jednotek (BU)
- pacienti s vrozenou hemofilií, u kterých se očekává vysoká anamnestická odpověď na faktor VIII nebo IX
- pacienti se získanou hemofilií
- pacienti s vrozeným nedostatkem faktoru VII

- pacienti s Glanzmannovou trombastenií s předchozí nebo přítomnou refrakterností k transfuzi trombocytů či tam, kde trombocyty nejsou snadno k dispozici.

Závažné poporodní krvácení

NovoSeven je indikován k léčbě závažného poporodního krvácení, pokud nestačí k dosažení hemostázy použití uterotonik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie a/nebo krvácivých poruch.

Při léčbě závažného poporodního krvácení se doporučuje mezioborová konzultace. Kromě porodníků sem patří anesteziologové, specialisté na intenzivní péči anebo hematologové. I nadále mají být uplatňovány standardní postupy léčby na základě individuálních požadavků pacientky. K optimalizaci přínosu léčby přípravkem NovoSeven se doporučuje udržovat přiměřenou koncentraci fibrinogenu a počet krevních destiček.

Dávkování

Hemofilie A nebo B s inhibitory nebo očekávaná silná anamnestická odpověď

Dávkování

NovoSeven má být podán okamžitě po začátku krvácivé příhody. Doporučená počáteční dávka, podaná intravenózní bolusovou injekcí, je 90 µg na kilogram tělesné hmotnosti.

Následné injekce mohou být opakovány ve stejné dávce jako počáteční dávka přípravku NovoSeven. Trvání léčby a interval mezi injekcemi může být různý podle závažnosti krvácení nebo invazivních procedur nebo chirurgických operací.

Pediatrická populace

Obecně současné klinické zkušenosti neodůvodňují odlišné dávkování u dětí a dospělých, přestože děti mají rychlejší clearance než dospělí. Nicméně, aby se dosáhlo podobné koncentrace v plazmě jako u dospělých pacientů, může být potřebné z těchto důvodů podávat pediatrickým pacientům vyšší dávky rFVIIa (viz bod 5.2).

Dávkovací interval

Iniciálně 2–3 hodiny do zástavy krvácení.

Je-li zapotřebí další léčba, dávkovací interval se může postupně prodlužovat až do zástavy krvácení na každých 4, 6, 8 nebo 12 hodin po dobu, po kterou je léčba považována za indikovanou.

Mírné až středně závažné krvácivé příhody (včetně domácí léčby)

Časná intervence se projevila jako účinná při léčbě mírných až středně závažných krvácení do kloubů, svalů či při mukokutánním krvácení. Mohou být doporučeny dva režimy dávkování:

- 1) Dvě až tři injekce o dávce 90 µg na kilogram tělesné hmotnosti podávané v tříhodinových intervalech. Je-li nutná další léčba, může být podána jedna dodatečná dávka 90 µg na kilogram tělesné hmotnosti.
- 2) Jedna jednorázová injekce o dávce 270 µg na kilogram tělesné hmotnosti.

Trvání domácí léčby nesmí překročit 24 hodin. Pokračování v domácí léčbě lze zvážit pouze po konzultaci s centrem pro léčbu hemofilie.

Neexistují klinické zkušenosti s podáním jednorázové dávky 270 µg na kilogram tělesné hmotnosti u starších pacientů.

Závažné krvácivé příhody

Doporučuje se počáteční dávka 90 µg na kilogram tělesné hmotnosti, kterou lze podat cestou do nemocnice, kde bývá obvykle pacient léčen. Následující dávkování závisí na typu a závažnosti krvácení. Frekvence dávek má být na začátku každou druhou hodinu, dokud nedojde ke klinickému zlepšení. Jestliže je indikována další léčba, může se dávkovací interval prodloužit na 3 hodiny po dobu 1–2 dnů. Dále se může dávkovací interval postupně prodlužovat na každých 4, 6, 8 nebo 12 hodin po dobu, po kterou je léčba považována za indikovanou. Závažné krvácení musí být léčeno 2–3 týdny, ale léčení lze prodloužit, pokud je klinicky oprávněné.

Invazivní metody/operace

Počáteční dávka 90 µg na kilogram tělesné hmotnosti má být podána těsně před výkonem. Dávka má být zopakována za 2 hodiny a potom podána v intervalech 2–3 hodin po dobu prvních 24–48 hodin v závislosti na druhu chirurgického zákroku a klinickém stavu pacienta. U rozsáhlého chirurgického výkonu má podávání pokračovat v intervalech 2–4 hodin po dobu 6–7 dnů. Interval dávek může být potom prodloužen na 6–8 hodin po dobu dalších 2 týdnů léčby.

Pacienti po rozsáhlých operacích mohou být léčeni po dobu 2–3 týdnů, dokud nedojde k hojení.

Získaná hemofilie

Dávkování a dávkovací interval

NovoSeven má být podán co nejdříve po začátku krvácivé příhody. Doporučená počáteční dávka, podaná intravenózní bolusovou injekcí, je 90 µg na kilogram tělesné hmotnosti. Je-li to nutné, další injekce mohou být podávány ve stejné dávce jako počáteční dávka přípravku NovoSeven. Trvání léčby a interval mezi injekcemi může být různý podle závažnosti krvácení, invazivních procedur nebo chirurgických operací.

Interval mezi počátečními dávkami má být 2–3 hodiny. Když je dosaženo zástavy krvácení, dávkovací interval se může postupně prodlužovat na každých 4, 6, 8 nebo 12 hodin po dobu, po kterou je léčba považována za indikovanou.

Nedostatek faktoru VII

Dávka, rozmezí dávek a dávkovací interval

Doporučené rozmezí dávek u dospělých a dětí při léčení krvácivých příhod a pro prevenci krvácení u pacientů po operacích nebo invazivních procedurách je 15–30 µg na kilogram tělesné hmotnosti každých 4–6 hodin, dokud není dosaženo hemostázy. Dávka a četnost podání mají být upraveny individuálně.

Pediatrická populace

Omezené klinické zkušenosti s dlouhodobou profylaxí byly shromážděny u pediatrické populace se závažným klinickým vyjádřením ve věku do 12 let (viz bod 5.1).

Dávka a dávkovací interval za účelem profylaxe mají být založeny na klinické odpovědi a upraveny individuálně.

Glanzmannova trombastenie

Dávka, rozmezí dávek a dávkovací interval

Doporučená dávka při léčení krvácivých příhod a prevence krvácení u pacientů po operacích nebo invazivních procedurách je 90 µg (rozmezí 80–120 µg) na kilogram tělesné hmotnosti v intervalech dvou hodin (1,5–2,5 hodiny). K dosažení účinné hemostázy mají být aplikovány nejméně 3 dávky. Doporučená cesta podání je bolusová injekce, neboť u kontinuální infuze může dojít ke snížené účinnosti.

U pacientů, kteří nejsou rezistentní, je u Glanzmannovy trombastenie léčbou první volby léčba trombocyty.

Závažné poporodní krvácení

Rozsah dávek a interval mezi dávkami

Doporučený rozsah dávek k léčbě krvácení je 60 – 90 µg na kg tělesné hmotnosti podávaných intravenózní bolusovou injekcí. Vrchol koagulační aktivity lze očekávat po 10 minutách. Druhou dávku lze podat na základě klinické odpovědi konkrétní pacientky. V případě nedostatečné hemostatické odpovědi se doporučuje podat druhou dávku po 30 minutách.

Způsob podání

Instrukce k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6. Roztok podávejte jako intravenózní bolusovou injekci po dobu 2–5 minut.

Sledování léčby – laboratorní testy

Není nutné sledovat NovoSeven terapii. Závažnost krvácivého stavu a klinická odpověď na podání NovoSeven musí určovat potřebné dávky.

Po podání rFVIIa se protrombinový čas (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) jeví kratší, ačkoliv nebyly demonstrovány žádné korelace mezi PT a aPTT a klinickou účinností rFVIIa.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší, křeččí nebo hovězí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Za patologických stavů, kdy je možné předpokládat přítomnost tkáňového faktoru ve větší míře než normálně, existuje riziko rozvoje trombotických příhod nebo indukce diseminované intravaskulární koagulace (DIC) v souvislosti s léčbou NovoSeven.

Takové situace mohou postihnout pacienty s pokročilým aterosklerotickým onemocněním, drtivým poraněním, septikémií nebo DIC. Z důvodů rizika tromboembolických komplikací musí být věnována zvýšená pozornost při podávání přípravku NovoSeven pacientům s anamnézou koronárního srdečního onemocnění, pacientům s onemocněním jater, pacientům po operaci, těhotným ženám nebo ženám po porodu, novorozencům nebo pacientům s rizikem tromboembolických příhod či DIC. V každém z těchto případů musí být zvážen potenciální přínos léčby přípravkem NovoSeven oproti riziku těchto komplikací.

U závažného poporodního krvácení a těhotenství jsou klinické stavy (porod, závažné krvácení, transfuze, DIC, chirurgické/invazivní zákroky a koagulopatie) známými faktory, které přispívají k tromboembolickému riziku, a to zejména k riziku žilní tromboembolie spojené s používáním přípravku NovoSeven (viz bod 4.8).

Protože rekombinantní koagulační faktor VIIa NovoSeven obsahuje stopové množství myšího IgG, hovězího IgG a dalších reziduálních proteinů (křeččích a hovězích sérových proteinů), existuje určitá možnost, že se u pacientů léčených tímto přípravkem vyvine přecitlivělost ke jmenovaným proteinům. V takovém případě je nutno zvážit léčbu intravenózně podanými antihistaminiky.

Dojde-li k alergickým reakcím či k reakcím anafylaktického typu, podávání přípravku musí být okamžitě ukončeno. V případě šoku je nutno aplikovat standardní lékařskou péči pro léčbu šoku. Pacienti musí být informováni o počátečních příznacích hypersenzitivních reakcí. Projeví-li se takové příznaky, pacient musí být poučen, že musí okamžitě přerušit používání tohoto přípravku a kontaktovat svého lékaře.

V případě závažného krvácení musí být přípravek podáván jen v centrech specializovaných na léčbu hemofilických pacientů s inhibitory koagulačního faktoru VIII nebo IX nebo, pokud to není možné, v úzké spolupráci s lékařem, který se specializuje na léčbu hemofilie.

Pokud není krvácení pod kontrolou, nemocniční péče je nezbytná. O každém použití NovoSeven má pacient/opatrovník při nejbližší příležitosti informovat lékaře/dohlížející nemocnici.

Pacienti s nedostatkem faktoru VII musí být před a po podání NovoSeven sledováni pomocí měření protrombinového času a koagulační aktivity faktoru VII. V případě selhání aktivity faktoru VIIa (nedosáhne se očekávaných hladin) nebo krvácení, které není pod kontrolou při užití doporučené dávky, se může očekávat vytvoření protilátek a musí tedy být provedena analýza na zjištění protilátek. U pacientů s nedostatkem FVII, kterým byl během operace podán přípravek NovoSeven, byla hlášena trombóza. Riziko vzniku trombóz u pacientů s nedostatkem faktoru VII léčených přípravkem NovoSeven však není známo (viz bod 5.1).

Obsah sodíku

Léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekci, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko potenciální interakce mezi NovoSeven a koncentráty koagulačních faktorů není známé. Je však nutno vyvarovat se simultánního podávání aktivovaných i neaktivovaných koncentrátů protrombinového komplexu.

Bylo zjištěno, že antifibrinolytika snižují ztrátu krve spojenou s chirurgickým zákrokem u hemofilických pacientů, zejména u ortopedických operací a u operací v oblastech bohatých na fibrinolytickou aktivitu, jako je ústní dutina. Antifibrinolytika se také používají ke snížení krevních ztrát u žen s poporodním krvácením. Zkušenosti s doprovodným podáváním antifibrinolytik k léčbě rFVIIa jsou nicméně omezené.

Na základě neklinické studie (viz bod 5.3) se nedoporučuje kombinovat rFVIIa a rFXIII. Klinické údaje týkající se interakcí mezi rFVIIa a rFXIII nejsou dostupné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se používání přípravku NovoSeven během těhotenství. Údaje z omezeného počtu těhotenství, exponovaných v rámci schválených indikací, nenaznačují žádný nežádoucí účinek rFVIIa na těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence. Doposud nejsou dostupná další relevantní epidemiologická data. Studie na zvířatech neindikují žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky ve vztahu k těhotenství, embryonálnímu/fetálnímu vývoji, porodu nebo postnatálnímu vývoji (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda je rFVIIa vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování rFVIIa do mléka u zvířat nebylo studováno. Při rozhodování zda pokračovat/přerušit kojení či zda pokračovat/přerušit léčbu přípravkem NovoSeven má být vzat v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos pokračování v léčbě pro matku.

Fertilita

Údaje z neklinických studií ani data z postmarketingového sledování nenaznačují škodlivý vliv rFVIIa na mužskou či ženskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou snížená terapeutická odpověď, pyrexie, vyrážka, venózní tromboembolické příhody, svědění a kopřivka. Tyto reakce jsou hlášeny jako méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené během klinických hodnocení a ze spontánních (postmarketingových) hlášení. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky hlášené pouze v peregistračním sledování (tj. ne během klinických hodnocení) jsou uváděny s frekvencí výskytu „Není známo“.

Klinické studie, prováděné s 484 pacienty s hemofilií A a B, získanou hemofilií, nedostatkem faktoru VII či s Glanzmannovou trombastenii, (zahrnující 4 297 léčených příhod) prokázaly, že nežádoucí účinky jsou časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). Protože celkový počet léčených příhod v klinických studiích je nižší než 10 000, je nejnižší možná frekvence výskytu nežádoucích účinků, kterou lze hodnotit, vzácná ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Nejčastější nežádoucí účinky jsou pyrexie a vyrážka (méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří žilní tromboembolické příhody (méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a arteriální tromboembolické příhody (vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Frekvence výskytu jak závažných, tak nezávažných nežádoucích účinků jsou seřazeny dle třídy orgánových systémů v následující tabulce.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené během klinických hodnocení a ze spontánních (postmarketingových) hlášení.

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Frekvence Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		<ul style="list-style-type: none">- Diseminovaná intravaskulární koagulace (viz bod 4.4)- Související laboratorní nálezy včetně zvýšených hladin D-dimeru a snížených hladin AT (viz bod 4.4.)- Koagulopatie	
Gastrointestinální poruchy		<ul style="list-style-type: none">- Nausea	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<ul style="list-style-type: none">- Pokles terapeutické odpovědi*	<ul style="list-style-type: none">- Reakce v místě vpichu, včetně bolesti v místě vpichu	

	- Pyrexie		
Poruchy imunitního systému		- Hypersenzitivita (viz body 4.3 a 4.4)	- Anafylaktická reakce
Vyšetření		- Zvýšení degradačních produktů fibrinu - Zvýšení alanin aminotransferázy, alkalické fosfatázy, laktátdehydrogenázy a protrombinu	
Poruchy nervového systému		- Bolest hlavy	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	- Vyrážka (včetně alergické dermatitidy a erythematozní vyrážky) - Svědění a kopřivka		- Zarudnutí - Angioedém
Cévní poruchy	- Venózní tromboembolické příhody (trombóza hlubokých žil, intravenózní trombóza, plicní embolie, tromboembolické příhody v játrech včetně trombózy portální žíly, renální venózní trombóza, tromboflebitida, povrchová tromboflebitida a intestinální ischemie)	- Arteriální tromboembolické příhody (infarkt myokardu, cerebrální infarkt, cerebrální ischemie, cerebrální arteriální okluze, cerebrovaskulární příhoda, renální arteriální trombóza, periferní ischemie, periferní arteriální trombóza a intestinální ischemie) - Angina pectoris	- Intrakardiální trombus

* Byla hlášena nedostatečná účinnost (pokles terapeutické odpovědi). Je důležité, aby dávkovací režim přípravku NovoSeven byl v souladu s dávkováním doporučeným v bodě 4.2.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Tvorba inhibičních protilátek

V postmarketingovém sledování neexistují hlášení potvrzující tvorbu inhibičních protilátek proti NovoSeven nebo FVII u pacientů s hemofilií A nebo B. Vznik inhibičních protilátek proti NovoSeven byl hlášen v rámci postmarketingového sledování v registru pacientů s vrozeným nedostatkem FVII.

Tvorba protilátek proti NovoSeven a FVII je jediná nežádoucí reakce hlášená v klinických studiích s pacienty s nedostatkem faktoru VII (frekvence výskytu je častá ($\geq 1/100$ až $<1/10$)). V některých případech vykazovaly protilátky inhibiční efekt *in vitro*. Rizikové faktory, které mohou přispívat k rozvoji protilátek, zahrnují předchozí léčbu lidskou plazmou a/nebo z plazmy získaným faktorem VII, závažnou mutaci genu FVII a předávkování přípravkem NovoSeven. Pacienti s nedostatkem

faktoru VII, kteří jsou léčeni přípravkem NovoSeven, musí být sledováni kvůli protilátkám proti faktoru VII (viz bod 4.4).

Tromboembolické příhody – arteriální a venózní

Pokud je NovoSeven pacientům podáván mimo schválené indikace, jsou arteriální tromboembolické příhody časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V metaanalýzách údajů získaných z placebem kontrolovaných klinických studií a prováděných mimo současně schválené indikace bylo prokázáno vyšší riziko arteriálních tromboembolických nežádoucích účinků (5,6 % u pacientů léčených přípravkem NovoSeven oproti 3,0 % u pacientů léčených placebem), a to za různých klinických podmínek, přičemž každá z nich měla odlišnou charakteristiku pacienta a tím i odlišný základní profil rizika (viz tabulka: Cévní poruchy).

Bezpečnost a účinnost přípravku NovoSeven mimo schválené indikace nebyly stanoveny, a proto NovoSeven nesmí být mimo schválené indikace používán.

Tromboembolické příhody mohou vést k zástavě srdce.

Další populační specifika

Pacienti se získanou hemofilií

Klinické studie prováděné u 61 pacienta se získanou hemofilií (celkový počet léčených příhod byl 100) ukázaly, že některé nežádoucí účinky byly hlášeny častěji (1 % léčených příhod): arteriální tromboembolické příhody (cerebrální arteriální okluze, cerebrovaskulární příhoda), venózní tromboembolické příhody (plicní embolie a trombóza hlubokých žil), angina pectoris, nauzea, pyrexie, erythematozní vyrážka a nálezy zvýšených hladin degradačních produktů fibrinu.

Ženy se závažným poporodním krvácením

V otevřeném randomizovaném klinickém hodnocení byly hlášeny žilní tromboembolické příhody u 2 z 51 pacientek léčených jednou dávkou přípravku NovoSeven (medián dávky 58 $\mu\text{g}/\text{kg}$) a žádná příhoda u 33 pacientek neléčených přípravkem NovoSeven; v žádné ze skupin nebyly hlášeny arteriální tromboembolické příhody.

Ve 4 neintervenčních studiích byly hlášeny žilní tromboembolické příhody u 3 z 358 (0,8 %) pacientek léčených přípravkem NovoSeven (medián dávky v rozmezí 63 – 105 $\mu\text{g}/\text{kg}$) a arteriální tromboembolické příhody byly hlášeny u 1 (0,3 %) pacientky léčené přípravkem NovoSeven.

Znamé faktory přispívající k tromboembolickému riziku spojenému s těhotenstvím a závažným poporodním krvácením viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Toxicita NovoSeven omezující dávkování nebyla během klinických studií zjišťována.

U pacientů s hemofilií byly během 16 let hlášeny čtyři případy předávkování. Jediná komplikace spojená s předávkováním a spočívající v mírném a přechodném zvýšení krevního tlaku byla hlášena u pacienta ve věku 16 let, jenž obdržel 24 mg rFVIIa místo 5,5 mg.

U pacientů se získanou hemofilií nebo s Glanzmannovou trombastenií nebyl hlášen žádný případ předávkování.

U pacientů s nedostatkem faktoru VII, u nichž je doporučena dávka 15–30 µg/kg rFVIIa, byla s předávkováním spojena jedna trombotická příhoda (okcipitální cévní mozková příhoda) u pacienta mužského pohlaví staršího 80 let léčeného 10–20násobkem doporučené dávky. Dále u jednoho pacienta s nedostatkem faktoru VII byl s předávkováním spojen rozvoj tvorby protilátek proti přípravku NovoSeven a FVII.

Dávkovací schéma nesmí být záměrně překračováno nad doporučené dávky, neboť nejsou k dispozici informace o dodatečném riziku, které tím může vzniknout.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: krevní koagulační faktory, ATC kód: B02BD08

Mechanismus účinku

NovoSeven obsahuje aktivovaný rekombinantní koagulační faktor VII. Mechanismus účinku zahrnuje vazbu faktoru VIIa na exponovaný tkáňový faktor. Tento komplex aktivuje faktor IX na faktor IXa a faktor X na faktor Xa, což vede k iniciační konverzi malého množství protrombinu na trombin. Trombin způsobuje aktivaci trombocytů a faktorů V a VIII v místě zranění a k vytvoření hemostatické zátky přeměnou fibrinogenu na fibrin. Farmakologické dávky NovoSeven aktivují přímo faktor X na povrchu aktivovaných trombocytů, lokalizovaných v místě zranění, nezávisle na tkáňovém faktoru. Tento efekt způsobuje konverzi protrombinu na velké množství trombinu nezávisle na tkáňovém faktoru.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický efekt faktoru VIIa vede ke zvyšující se lokální formaci faktoru Xa, trombinu a fibrinu.

Doba do dosažení vrcholu koagulační aktivity po podání přípravku NovoSeven byla u zdravých subjektů a pacientů s hemofilií přibližně 10 minut.

Nelze vyloučit teoretické riziko vzniku systémové aktivace koagulačního systému u pacientů trpících onemocněními, která jsou predispozicí k tvorbě DIC.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vrozený nedostatek FVII

Ve sledovaném registru pacientů (F7HAEM-3578), zahrnujícím subjekty s vrozeným nedostatkem FVII, byla u 22 pediatrických pacientů (ve věku do 12 let) s nedostatkem faktoru VII a se závažným klinickým vyjádřením průměrná dávka pro dlouhodobou profylaxi krvácení 30 µg/kg (rozmezí 17 µg/kg až 200 µg/kg; nejčastěji užívaná dávka byla 30 µg/kg, a to u 10 pacientů). Průměrná četnost dávkování byla 3 dávky za týden (rozmezí 1 až 7 dávek; nejčastěji byla hlášena četnost 3 dávky za týden, a to u 13 pacientů).

Ve stejném registru byli z 91 pacientů, kteří podstoupili operaci, tři postižení tromboembolickými příhodami.

Glanzmannova trombastenie

Sledovaný registr pacientů (F7HAEM-3521) zahrnoval 133 subjektů s Glanzmannovou trombastenií léčených přípravkem NovoSeven. Střední dávka na infuzi u 333 léčených krvácivých příhod byla

90 µg/kg (rozmezí 28 až 450 µg/kg). NovoSeven byl použit u 157 chirurgických zákroků se střední dávkou 92 µg/kg (až do 270 µg/kg). Léčba samotným přípravkem NovoSeven nebo v kombinaci s antifibrinolytiky a/nebo trombocyty byla definována jako účinná, pokud k zastavení krvácení došlo alespoň do 6 hodin. Poměry účinnosti byly u pacientů s pozitivní refrakterností k transfuzi trombocytů 81 %, u pacientů s negativní refrakterností k transfuzi trombocytů 82 %, u pacientů pozitivně testovaných na protilátky trombocytů 77 % a u pacientů negativně testovaných na protilátky trombocytů 85 %. Pozitivní stav znamená minimálně jeden pozitivní test na jakékoli podání.

Závažné poporodní krvácení

Účinnost a bezpečnost přípravku NovoSeven byly hodnoceny u 84 žen se závažným poporodním krvácením v multicentrickém otevřeném klinickém hodnocení. Pacientky byly po selhání uterotonik (sulproston) randomizovány buď k léčbě jednou dávkou 60 µg/kg přípravku NovoSeven (jako doplněk ke standardní péči; n=42), nebo k referenční léčbě (pouze standardní péče; n=42). Léčebné skupiny byly před randomizací dobře vyvážené z hlediska demografických charakteristik a léčby poporodního krvácení. Fibrinogen a kyselina tranexamová byly součástí standardní péče. Informace o používání fibrinogenu / kyseliny tranexamové byly k dispozici přibližně od 57 % pacientek ve skupině s přípravkem NovoSeven a od 43 % pacientek v referenční skupině. Z toho přibližně 40 % pacientek v obou skupinách dostávalo fibrinogen anebo kyselinu tranexamovou. Krvácení bylo považováno za zastavené (tj. léčebný úspěch), pokud se odhadovaný průtok krve snížil na méně než 50 ml za 10 minut během 30 minut po randomizaci. Pokud bylo krvácení nekontrolovatelné nebo neřešitelné, byly zváženy invazivní postupy.

V primární analýze podstoupilo méně žen ve skupině s přípravkem NovoSeven (21 vs. 35) alespoň jeden zákrok embolizace anebo ligace ve srovnání s referenční skupinou, což odpovídá statisticky významnému 40% relativnímu snížení rizika pro skupinu s přípravkem NovoSeven ve srovnání s referenční skupinou (relativní riziko = 0,60 (95% interval spolehlivosti: 0,43 – 0,84, p=0,0012)).

V referenční skupině dostalo 8 ze 42 pacientek pozdní léčbu přípravkem NovoSeven jako léčbu ze soucitu ve snaze vyhnout se záchranné hysterektomii, což se podařilo ve 2 případech.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zdravé subjekty

Distribuce, eliminace a linearita

Během dávkově stupňované studie byla zkoumána farmakokinetika rFVIIa u 35 zdravých bělošských a japonských subjektů, přičemž bylo použito stanovení koagulační aktivity faktoru VII. Subjekty byly stratifikovány podle pohlaví a etnické skupiny a byla jim podávána dávka 40, 80 a 160 µg rFVIIa na kilogram tělesné hmotnosti (každému 3 dávky) a/nebo placebo. Farmakokinetika byla podobná ve všech skupinách bez ohledu na pohlaví či etnikum.

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu se pohyboval v rozmezí 130 až 165 ml/kg, průměrné hodnoty clearance byly v rozmezí od 33,3 do 37,2 ml/hod×kg.

Průměrný konečný poločas v rozmezí od 3,9 do 6,0 hodin.

Farmakokinetické profily vykazovaly dávkovou proporcionalitu.

Hemofilie A a B s inhibitory

Distribuce, eliminace a linearita

Použitím stanovení obsahu faktoru VIIa byly studovány farmakokinetické vlastnosti rFVIIa u 12 dětských pacientů (věk 2–12 let) a 5 dospělých pacientů ve stavu bez krvácení.

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu byl 196 ml/kg u pediatrických pacientů oproti 159 ml/kg u dospělých.

Průměrná clearance byla přibližně o 50 % vyšší u dětských pacientů v porovnání s dospělými (78 oproti 53 ml/hod×kg), zatímco průměrný konečný poločas byl určen na 2,3 hod u obou skupin.

Clearance se zdá spjatá s věkem, takže u mladších pacientů může být vyšší o více než 50 %.

Proporcionalita dávky byla prokázána u dětí pro zkoumanou dávku 90 a 180 µg na kg tělesné hmotnosti, což je v souladu s předchozími poznatky při nižších dávkách (17,5–70 µg/kg rFVIIa).

Nedostatek faktoru VII

Distribuce a eliminace

Farmakokinetika při jednorázovém podání rFVIIa, a to 15 a 30 µg na kilogram tělesné hmotnosti neukázala signifikantní rozdíl mezi dvěma užitými dávkami s ohledem na parametry nezávislé na dávce:

distribuční objem v rovnovážném stavu (280–290 ml/kg), poločas (2,82–3,11 hod), celková tělesná clearance (70,8–79,1 ml/hod×kg) a průměrný rezidenční čas (3,75–3,80 hod).

Medián izolace faktoru z plazmy *in vivo* byl asi 20 %.

Glanzmannova trombastenie

Farmakokinetika přípravku NovoSeven u pacientů s Glanzmannovou trombastenií nebyla zkoumána, ale předpokládá se, že je podobná farmakokinetice u pacientů s hemofilii A a B.

Závažné poporodní krvácení

Farmakokinetika přípravku NovoSeven u pacientek se závažným poporodním krvácením nebyla zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Všechna zjištění v programu předklinické bezpečnosti přípravku se vztahovala k farmakologickému účinku rFVIIa.

Možný synergický účinek kombinované léčby rFXIII a rFVIIa na pokročilém kardiovaskulárním modelu u opice makaka jávského vedl k neadekvátně silné farmakologické reakci (trombóze a úmrtí) při nižší dávce než při podávání samostatných složek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Chlorid sodný

Dihydrát chloridu vápenatého

Glycylglycin

Polysorbát 80

Mannitol

Sacharóza

Methionin

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Rozpouštědlo

Histidin

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

NovoSeven nesmí být míchán s infuzními roztoky nebo podáván v kapénkových infuzích.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti pro přípravek balený pro prodej je 3 roky, pokud je přípravek uchováván do 25 °C.

V injekční lahvičce

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána na dobu 6 hodin při 25 °C a po dobu 24 hodin při 5 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba uchovávání nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Rekonstituovaný roztok musí být uchováván v injekční lahvičce.

V injekční stříkačce (o objemu 50 ml, z polypropylenu) pouze v nemocničním prostředí

Rekonstituce musí probíhat za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek příslušně vyškoleným personálem. Za těchto podmínek je chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C při uchovávání v injekční stříkačce o objemu 50 ml (z polypropylenu). Není-li rekonstituovaný přípravek použit okamžitě, za podmínky před použitím odpovídá uživatel a doba uchovávání po otevření před použitím nesmí být delší, než je uvedeno výše.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

- Uchovávejte prášek a rozpouštědlo při teplotě do 25 °C.
- Chraňte prášek a rozpouštědlo před světlem.
- Chraňte před mrazem.
- Podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Rozpouštědlo přípravku NovoSeven je dodáváno v předplněné injekční stříkačce. Na trhu nemusí být k dispozici všechna provedení.

Balení NovoSeven 1 mg (50 KIU)/NovoSeven 2 mg (100 KIU) obsahuje:

- 1 injekční lahvičku (2 ml) s bílým práškem pro přípravu injekčního roztoku
- 1 předplněnou injekční stříkačku (3 ml) s rozpouštědlem pro rekonstituci
- 1 nástavec pístu
- 1 adaptér na injekční lahvičku se zabudovaným filtrem částic o velikosti pórů 25 mikrometrů

Balení NovoSeven 5 mg (250 KIU)/NovoSeven 8 mg (400 KIU) obsahuje:

- 1 injekční lahvičku (12 ml) s bílým práškem pro přípravu injekčního roztoku
- 1 předplněnou injekční stříkačku (10 ml) s rozpouštědlem pro rekonstituci
- 1 nástavec pístu
- 1 adaptér na injekční lahvičku se zabudovaným filtrem částic o velikosti pórů 25 mikrometrů

Injekční lahvička: sklo třídy I, uzavřená chlorobutylovou pryžovou zátkou krytou hliníkovým víčkem. Uzavřená injekční lahvička je opatřena ochranným víčkem proti otevření, které je vyrobeno z polypropylenu.

Předplněná injekční stříkačka: válec ze skla třídy I s polypropylenovým uzávěrem a bromobutylovým pryžovým pístem. Vršek injekční stříkačky sestává z bromobutylové pryžové zátky a ochranného víčka, které je vyrobeno z polypropylenu.

Nástavec pístu: zhotovený z polypropylenu

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rozpouštědlo přípravku NovoSeven je dodáváno v předplněné injekční stříkačce. Na trhu nemusí být k dispozici všechna provedení. Instrukce pro zacházení jsou popsány níže.

Prášek v injekční lahvičce a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce:

Vždy dodržujte aseptické postupy.

Rekonstituce

- Injekční lahvička s práškem NovoSeven a předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem mají mít při rekonstituci pokojovou teplotu. Odstraňte plastové víčko z injekční lahvičky. Pokud je víčko uvolněné nebo chybí, injekční lahvičku nepoužívejte. Pryžovou zátku injekční lahvičky očistěte sterilním alkoholovým tamponem a nechte ji před použitím několik sekund oschnout. Po otření tamponem se gumové zátky již nedotýkejte.
- Sejměte ochranný papír z adaptéru injekční lahvičky, avšak adaptér ponechte v obalu (ochranném víčku). Pokud ochranný papír není zcela přilepen nebo je protržený, adaptér injekční lahvičky nepoužívejte. Otočte ochranné víčko a nasadte adaptér na injekční lahvičku. Lehce stiskněte ochranné víčko mezi palcem a ukazováčkem a sejměte ho z adaptéru injekční lahvičky.
- Nástavec pístu našroubujte po směru hodinových ručiček na píst uvnitř předplněné injekční stříkačky, dokud nepocítíte odpor. Odstraňte ochranné víčko z injekční stříkačky ohnutím směrem dolů tak, aby se porušila perforace. Dbejte, abyste se nedotkl(a) hrotu injekční stříkačky pod jejím ochranným víčkem. Pokud je ochranné víčko uvolněné nebo chybí, předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte.
- Našroubujte předplněnou injekční stříkačku bezpečně na adaptér injekční lahvičky, dokud nepocítíte odpor. Držte předplněnou injekční stříkačku lehce nakloněnou s injekční lahvičkou směřující dolů. Stisknutím nástavce pístu vstříkněte rozpouštědlo do injekční lahvičky. Nechte nástavec pístu zcela stlačený a jemným kroužením injekční lahvičkou rozpustíte všechny prášek. Injekční lahvičkou netřepte, mohlo by to způsobit napěnění.

Pokud je zapotřebí větší dávky, opakujte postup s dalšími injekčními lahvičkami, předplněnými injekčními stříkačkami a adaptéry injekčních lahviček.

Rekonstituovaný NovoSeven roztok je bezbarvý a musí být před aplikací vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky hmoty nebo nemá jinou barvu.

Doporučuje se použít NovoSeven okamžitě po rekonstituci. Skladovací podmínky rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

Aplikace

- Ponechte nástavec pístu zcela stlačený. Otočte injekční stříkačku tak, aby nasazená injekční lahvička byla dnem vzhůru. Uvolněte nástavec pístu a nechte ho samovolně vrátit se zpět. Tím se rekonstituovaný roztok natáhne do injekční stříkačky. Lehkým vytažením pístu směrem dolů pak zajistíte, že se do injekční stříkačky natáhne všechnen roztok.
- Stále držte injekční lahvičku dnem vzhůru a jemně poklepejte na injekční stříkačku, aby se vzduchové bubliny nashromáždily nahoře. Pomalu zatlačte na nástavec pístu, dokud všechny vzduchové bubliny neuniknou.

Pokud není potřebná celá připravená dávka, použijte k odměření dávky stupnici na injekční stříkačce.

- Odšroubujte adaptér z injekční lahvičky.

- NovoSeven je nyní připraven k aplikaci. Určete vhodné místo a pomalu aplikujte NovoSeven do žíly v průběhu 2 až 5 minut, aniž byste jehlu z místa aplikace vyňali.

Bezpečně zlikvidujte použitý materiál. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Postup pro mísení injekčních lahviček (pouze pro použití v nemocnici):

Během studií *in vitro* byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po dobu 24 hodin při 25 °C v injekční stříkačce o objemu 50 ml (z polypropylenu). Kompatibilita s tímto přípravkem byla prokázána pro systém sestávající z injekční stříkačky o objemu 50 ml (z polypropylenu), infuzní hadičky o délce 2 m (z polyethylenu) a in-line filtrů s velikostí pórů v rozmezí 0,2 až 5 mikrometrů.

Mísení injekčních lahviček (pouze pro použití v nemocnici):

- Všechny kroky mají být prováděny za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek příslušně vyškoleným personálem.
- Pokud není rekonstituováno, míseno nebo používáno podle doporučení, doba a podmínky po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.
- Zajistěte, aby byl použit adaptér injekční lahvičky.
- Rekonstituujte přípravek, jak je popsáno výše v části *Rekonstituce*. Odšroubujte prázdnou injekční stříkačku z adaptéru injekční lahvičky a zajistěte, aby byl adaptér injekční lahvičky připojen k injekční lahvičce obsahující rekonstituovaný přípravek.
- Opakujte postup s příslušným počtem dalších injekčních lahviček, předplněných injekčních stříkaček a adaptéru injekčních lahviček.
- Natáhněte přibližně 5 ml sterilního vzduchu do injekční stříkačky o objemu 50 ml (z polypropylenu). Našroubujte bezpečně injekční stříkačku na adaptér injekční lahvičky, dokud nepocítíte odpor. Držte injekční stříkačku mírně nakloněnou s injekční lahvičkou směřující dolů. Jemně zatlačte na nástavec pístu, abyste do injekční lahvičky vstříkli trochu vzduchu. Otočte stříkačku tak, aby byla injekční lahvička dnem vzhůru a natáhněte obsah injekční lahvičky do injekční stříkačky.
- Opakujte výše uvedený postup se zbývajících injekčními lahvičkami s rekonstituovaným přípravkem, abyste získali požadovaný objem v injekční stříkačce.
- Během aplikace zajistěte, aby byl použit in-line filtr s velikostí pórů v rozmezí 0,2 až 5 mikrometrů. Před podáním se ujistěte, že injekční stříkačka, infuzní hadička a in-line filtr jsou připravené k použití a bez vzduchu.
- Injekční stříkačka s náležitě rekonstituovaným přípravkem je nyní připravena k aplikaci v infuzní pumpě s označením CE (akceptující injekční stříkačku o objemu 50 ml).
- Infuzní pumpu smí obsluhovat pouze vyškolený nemocniční personál.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

NovoSeven 1 mg (50 KIU)

EU/1/96/006/008

NovoSeven 2 mg (100 KIU)

EU/1/96/006/009

NovoSeven 5 mg (250 KIU)

EU/1/96/006/010

NovoSeven 8 mg (400 KIU)

EU/1/96/006/011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. února 1996

Datum prodloužení registrace: 9. února 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.