

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

ARYOSEVEN® 1.2 mg (60 KIU) IV enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon, 1.2 mg/flakon (60 KIU/flakon'a eşdeğer) etkin madde içerir. Ürün çözücü ile rekonstitüye edildikten sonra 0.6 mg/mL Eptakog alfa (aktifleştirilmiş) içeren biyobenzer bir üründür.

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

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

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 2.3 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Beyaz liyofilize toz.

Çözücü: Berrak renksiz çözelti. Rekonstitüye edilmiş çözeltinin pH'ı yaklaşık 6.0'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

- konjenital hemofili hastaları
- Edinsel hemofili hastaları
- Konjenital FVII eksikliği olan hastalar
- GP IIB-IIIa'ya ve/veya HLA'ya karşı antikor geliştirmiş ve trombosit transfüzyonlarına daha önce ya da yeni direnç geliştirmiş olan Glanzmann trombastenili hastalar.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji:

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

Doz

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

Çocuklarda doz

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

Uygulama sıklığı ve süresi

Doz aralığı

Hemostazın sağlanması için başlangıçta 2-3 saat aralarla uygulanır.

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

Hafif- Orta kanama epizodları (ev tedavisi dahil)

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

- 1) Üç saatlik aralarla iki-üç doz 90 mcg/kg vücut ağırlığı. Tedavinin sürmesi gerekiyorsa, 90 mcg/kg ek bir doz uygulanabilir.
- 2) Tek doz 270 mcg/kg vücut ağırlığı.

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

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

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

yoktur.

Ağır kanama epizodları

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

İnvazif girişim/cerrahi

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

Edinsel Hemofili

Doz ve doz aralığı

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

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

Faktör VII eksikliği

Doz, doz aralığı ve doz verme sıklığı

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

Çocuklarda doz

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

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

Glanzmann trombastenisi

Doz, doz aralığı ve doz verme sıklığı

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

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

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

Uygulama şekli:

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

Tedavinin izlenmesi–laboratuvar testleri

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

ARYOSEVEN®'in 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 mcg tek doz kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi ARYOSEVEN® için de potansiyel immunojenite riski söz konusudur.

“Eptakog alfa” etkin maddesi içeren biyobenzer ürün olan ARYOSEVEN®'dan aynı etkin maddeli orijinal/biyobenzer ürünlere geçiş yapma, orijinal/biyobenzer üründen ARYOSEVEN®'na geçiş yapma ya da dönüşümlü kullanma işlemleri ancak tedaviyi düzenleyen hekim onayı ve gözetimi altında gerçekleştirilmesi şartıyla mümkündür.

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

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

veya dissemine intravasküler koagülasyon riski taşıyan hastalara ARYOSEVEN® uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu durumlarda, ARYOSEVEN® tedavisinin yararı bu komplikasyonların riskinden daha fazla olmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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

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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

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

reaksiyon sıklığı seyrek olarak belirlenmiştir ($> 1/10,000$ ila $<1/1,000$).

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

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

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

Tablo 1: Klinik Çalışmalardan ve Spontan Raporlardan (Pazarlama Sonrası) Elde Edilen Advers Reaksiyonlar

MedDRA sistem organ sınıfı	Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$)	Sıklığı Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		-Dissemine intravasküler koagülasyon -D-dimer düzeylerinde artışı ve AT düzeylerinde düşüşü de içeren ilişkili laboratuvar bulguları (bkz. bölüm 4.4); -Koagülopati	
Gastrointestinal hastalıklar		-Bulantı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	-Terapötik yanıtta azalma* -Ateş	-Enjeksiyon bölgesinde ağrıyı içeren enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		-Hipersensitivite (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4)	-Anafilaktik reaksiyon
Araştırmalar		-Fibrin yıkım ürünlerinde artış, -Alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz ve protrombin düzeylerinde artış	
Sinir sistemi hastalıkları		-Baş Ağrısı	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	-Döküntü (alerjik Dermatit ve eritematoz döküntü dahil) -Pruritus ve ürtiker.		-Yüz kızarıklığı -Anjiyoödem
Vasküler hastalıklar	-Venöz tromboembolik olaylar (derinven trombozu, i.v. enjeksiyon bölgesinde tromboz, pulmoner emboli, karaciğerin portal ven trombozunu da içeren tromboembolik olaylar, renal ven trombozu, tromboflebit, yüzeysel tromboflebit ve intestinal iskemi)	-Arteriyel tromboembolik olaylar (miyokard enfarktüsü, serebral enfarktüs, serebral iskemi, serebral arter tıkanıklığı, serebrovasküler olay, renal arter trombozu, periferik iskemi, periferik arter trombozu ve intestinal iskemi) -Anjina pektoris	-İntrakardiyak trombus

* Etkililikte eksiklik (terapötik yanıtta azalma) bildirilmiştir. ARYOSEVEN[®]'nin dozaj rejiminin bölüm 4.2'de belirtilen tavsiye edilen dozaj ile uyumlu olması önemlidir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Inhibitör antikor oluşumu

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

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

Tromboembolik olaylar (arteriyel ve venöz)

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

rFVIIa'nın onaylanmış endikasyonları dışında kullanıldığında güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir ve bu nedenle, bu durumlarda rFVIIa önerilmemektedir.

Trombo-embolik olaylar kalp durmasına yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Edinsel hemofilisi olan hastalar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 00 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

rFVIIa'nin doza bağlı toksisitesi klinik çalışmalarda araştırılmamıştır.

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

Edinsel hemofili veya Glanzmann trombastenisi hastalarında doz aşımı olgusu bildirilmemiştir.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kan pıhtılaşma faktörleri

ATC Kodu: B02BD08

ARYOSEVEN® biyobenzer bir üründür.

Etki mekanizması

ARYOSEVEN®, 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 ARYOSEVEN®, hasar bölgesinde bulunan aktif trombositler üzerindeki faktör X'u doğrudan, doku faktöründen bağımsız olarak, aktifleştirir. Bu, protrombinin doku faktöründen bağımsız olarak bol miktarda trombine dönüşümü ile sonuçlanır.

Farmakodinamik etkiler

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

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

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

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

Gözlemsel kayıt çalışması (F7HAEM-3521), eptakog alfa ile tedavi edilen Glanzmann trombastenisi olan 133 kişiyi kapsamıştır. 333 kanama epizodunun tedavisi için infüzyon başına medyan doz 90 µg/kg (aralık 28 ila 450 µg/kg) kullanılmıştır. Eptakog alfa, 157 cerrahi işlemde, 92 µg/kg'lık bir medyan dozda (270 µg/kg'a kadar) kullanılmıştır. Eptakog alfa ile tek başına veya antifibrinolitikler ve/veya trombositlerle kombinasyon halinde tedavi, kanama en az 6 saat süreyle durduğunda etkili olarak tanımlanmıştır. Etkililik oranları, trombosit transfüzyonlarına pozitif veya negatif dirençli hastalarda sırasıyla %81 ve %82 ve trombosit antikorları için pozitif veya negatif test edilen hastalarda sırasıyla %77 ve %85 olmuştur. Herhangi bir durumda en az bir testin pozitif olması, pozitif statüde olduğunu gösterir.

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 gruplara ayrılmış ve 40, 80 ve 160 µg/kg vücut ağırlığı rFVIIa (her birine 3 doz) ve/veya plasebo uygulanmıştır. Farmakokinetik özellikler cinsler ve etnik gruplar arasında benzerdir.

Ortalama kararlı durum dağılım hacmi 130 ile 165 mL/kg arasında değişmiş, ortalama klerens değerleri saatte 33.3 ila 37.2 mL/kg olmuştur. Ortalama terminal yarılanma ömrü 3.9 ile 6.0 saat arasında değişmiştir.

Farmakokinetik profiller doz orantısallığı göstermiştir.

İnhibitörlü hemofili A ve B

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

Emilim

Uygulanabilir değil.

Dağılım

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

Biyotransformasyon

Uygulanabilir değil.

Eliminasyon

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

Faktör VII eksikliği

Emilim

Uygulanabilir değil.

Dağılım

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

Biyotransformasyon

Uygulanabilir değil.

Eliminasyon

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

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

Glanzmann trombastenisi

Glanzmann trombastenisi olan hastalarda rFVIIa'nın farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır ancak hemofili A ve B hastalarındaki farmakokinetik özelliklere benzer olması beklenmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi güvenlilik programındaki tüm bulgular rFVIIa'nın farmakolojik etkileri ile ilişkili bulunmuştur.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz

Sodyum klorür

Kalsiyum klorür dihidrat

Glisilglisin

Polisorbat 80

Mannitol

Çözücü

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

ARYOSEVEN®'in raf ömrü, 2-8 °C buzdolabında saklandığı takdirde 24 aydır.

ARYOSEVEN® aseptik şartlar altında rekonstitüye edilir.

ARYOSEVEN® sulandırıldıktan sonra, karışımın hazırlanmasını takiben 25°C'de 6 saat süreyle kimyasal ve fiziksel olarak stabildir. Mikrobiyolojik açıdan, sulandırılmış ürünlerin hemen kullanılması gerekir. Bu ürünler hemen kullanılmazsa, kullanımdan önceki saklama zamanı ve saklama koşulları, kullanıcının sorumluluğundadır. Kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda hazırlanmamışsa, 2-8°C'de 24 saati aşmamalıdır. Karışım hazırlandıktan sonra hemen kullanılmayacak ise, flakonun ucunda şırınga bağlı şekilde 24 saati aşmamak koşulu ile 2-8°C'de buzdolabında saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

- 2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız.
- Ürünü ışıktan korumak için ambalajında saklayınız.
- Dondurmayınız.
- Rekonstitüye edilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir ARYOSEVEN® kutusunun içinde aşağıdakiler bulunur:

- Enjeksiyonluk çözelti için beyaz toz içeren 1 adet flakon (4 mL)
Berrak Tip I cam flakonlar, üstü polipropilen koruyucu ile kaplanmış olan bromobütil kauçuk tıpa ve alüminyum geçme kapağı ile kapatılmıştır. Her bir flakon 1.2 mg Eptakog alfa (aktifleştirilmiş) toz içerir.
- Rekonstitüsyon için 2.2 mL çözücü (enjeksiyonluk su) içeren 1 adet flakon (4 mL)
Berrak Tip I cam flakonlar, üstü polipropilen koruyucu ile kaplanmış olan bromobütil kauçuk tıpa ve alüminyum geçme kapağı ile kapatılmıştır. Her bir flakon 2.2 mL steril su içerir.

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

Enjektörü, flakonu ve kullanılmamış herhangi bir ürünü emniyetli bir şekilde atınız. İmhasına yönelik özel bir gereksinim yoktur. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Her zaman aseptik teknik kullanılır.

Rekonstitüsyon:

- Toz ve çözücü (su) içeren flakonları oda sıcaklığına (25°C'ye) getiriniz. Bu işlemi flakonları avucunuzun içinde tutarak yapabilirsiniz. Flakonları ısıtmak için farklı bir yol denemeyin
- Toz ve çözücü (su) flakonların plastik kapaklarını çıkarınız. Eğer plastik kapak yoksa veya

gevşekse, bu flakonu kullanmayınız. Alkollü mendil ile flakonların üzerindeki lastik tıparaları siliniz ve kullanmadan önce birkaç saniye kurummasını bekleyiniz. Kuruduktan sonra enjektör takılana kadar lastik tıparalara parmaklarınızla dokunmayın bu mikropların geçmesine neden olur.

- Enjektörü ve iğneyi ambalajdan çıkarınız. İğneyi enjektörün ucuna takınız ve sıkıca takılmış olduğundan emin olunuz. İğnenin koruyucu başlığını dikkatlice çıkarınız.
- Enjektörün pistonunu geriye doğru çekerek içine çözücü flakon içinde bulunan hacimle eşit miktarda hava çekiniz.
- Suyu içeren flakonun lastik tıpasının ortasına enjektörü takınız ve iğneyi batırınız ve belirgin bir direnç hissedinceye kadar havayı şişe içine enjekte ediniz.
- Flakonu ters çeviriniz ve flakonun içindeki bütün çözücü (suyu) enjektörün içine çekiniz. Bunu yapabilmek için iğne ucunu sıvının içinde tutmanız gerekmektedir.
- Enjektörü flakondan çıkarınız.
- İğneyi toz içeren flakonun lastik tıpasının merkezine batırınız. İğnenin flakonun yan yüzünde olmasına dikkat ediniz ve sonra yavaşça bütün suyu enjekte ediniz.
- Çözücü (suyu) doğrudan tozun üzerine değil cam yüzeye boşaltmaya dikkat ediniz. Bu köpük oluşmasını engelleyecektir. İğneyi flakonun içinde bırakınız.
- Flakon içindeki toz tamamen çözünene ve toz görünmeyene kadar flakonu yavaşça çeviriniz. Köpük oluşmasına neden olacağından flakonu çalkalamayınız. Bu işlem sırasında da iğne flakonun içinde bulunmalıdır.

Karıştırılarak hazırlanmış olan ARYOSEVEN® içinde partiküler madde olmaması ve renksiz olması için uygulama öncesi görsel olarak kontrol edilmelidir. Eğer gözle görülür partiküller veya renge bozulma fark ederseniz, kullanmayın. Yeni paket alın.

ARYOSEVEN®'ı çözdürdükten sonra hemen kullanılması önerilmektedir. Rekonstitüye edilen tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

Uygulama:

- Enjektörün pistonunun tamamen itilmiş olduğundan emin olunuz. Flakonu baş aşağı tutarak tüm enjeksiyonluk çözeltiyi enjektöre çekiniz. Bu işlemi gerçekleştirebilmek için iğne ucunu çözeltinin içinde bulundurmanız gereklidir. Enjektörün içine karışmış çözeltiyi çekmek için hafifçe aşağıya doğru piston kolunu çekiniz.
- Flakonu baş aşağı tutarken, herhangi bir hava kabarcığının yukarıya yükselmesine izin vermek için enjektöre hafifçe vurunuz. Hava kabarcıkları yok olana kadar piston kolunu yavaşça itiniz.
- İğneyi flakondan çıkarınız. İğne ucunun kapağını yerine takınız.

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

Eğer birden fazla flakon kullanmanız gerekiyorsa, yeni bir enjektör ve iğne kullanarak yukarıda anlatılan adımları tekrar edin.

Enjektörü, flakonunu ve kullanılmamış herhangi bir ürünü emniyetli bir şekilde atınız. İmhasına yönelik özel bir gereksinim yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Cinnagen İlaç San. ve Tic. A.Ş

Barbaros Mah. Al Zambak Sok.Varyap Meridian Sitesi,
A Blok Grand Tower Kat:7 D:76
34746 Ataşehir-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/253

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.08.2021

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ