

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 1,2 mg (60 KJ.m.) - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

NovoSeven jest dostępny jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierający 1,2 mg eptakogu alfa (aktywowany) na fiolkę (odpowiada 60 KJ.m./fiolkę). 1 KJ.m. odpowiada 1000 j.m. (jednostkom międzynarodowym).

Eptakog alfa (aktywowany) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIIa o masie cząsteczkowej ok. 50 000 Daltonów, wytwarzanym metodą inżynierii genetycznej w komórkach nerek noworodka chomika (komórki BHK).

Po odtworzeniu z użyciem rozpuszczalnika produkt zawiera 0,6 mg/ml eptakogu alfa (aktywowanego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

NovoSeven jest wskazany w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom w trakcie zabiegów chirurgicznych lub zabiegów inwazyjnych:

- u pacjentów z wrodzoną hemofilią z przeciwciałami skierowanymi przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII lub IX w mianie powyżej 5 jednostek Bethesda (BU),
- u pacjentów z wrodzoną hemofilią, ze spodziewaną silną reakcją anamnestyczną na czynnik VIII lub IX,
- u pacjentów z nabytą hemofilią,
- u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika VII,
- u pacjentów z trombastenią Glanzmanna z przeciwciałami przeciwko GP IIb-IIIa i (lub) HLA i z opornością na przetoczenie płytek krwi, obecnie lub w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii i (lub) skaz krwotocznych.

Dawkowanie

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora lub spodziewana ostra reakcja anamnestyczna

Dawka:

NovoSeven powinien być podany tak szybko, jak tylko dojdzie do krwawienia. Zalecana dawka początkowa podana w dożylnym bolusie wynosi 90 µg na kg masy ciała.

Dawka początkowa produktu NovoSeven może być powtórzona. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Dawkowanie u dzieci

Obecone doświadczenie kliniczne nie daje podstaw do ogólnego zróżnicowania dawkowania pomiędzy dziećmi a dorosłymi, jednakże dzieci mają większy średni klirens niż dorośli. Dlatego też, u dzieci może być konieczne zastosowanie większych dawek czynnika rVIIa, niż u dorosłych, aby osiągnąć podobne stężenie czynnika w osoczu (patrz punkt 5.2).

Przerwy pomiędzy wstrzyknięciami:

Początkowo, co 2-3 godziny do uzyskania hemostazy.

Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Przypadki łagodnego i umiarkowanego krwawienia (włączając leczenie w warunkach domowych):

Wczesne zastosowanie okazało się skuteczne w przypadku łagodnych do umiarkowanych krwawień do stawów, mięśni i w przypadku krwawień z błon śluzowych. W tych sytuacjach są możliwe do zastosowania dwa schematy dawkowania:

- 1) dwa do trzech wstrzyknięć dawki 90 µg na kg masy ciała podawanych w odstępach trzy godzinnych. Jeśli dalsze leczenie jest konieczne, zaleca się ponownie podawanie dawki 90 µg na kg masy ciała.
- 2) jedno pojedyncze wstrzyknięcie dawki 270 µg na kg masy ciała.

Czas trwania leczenia w warunkach domowych nie powinien przekroczyć 24 godzin.

Nie ma doświadczenia klinicznego w podawaniu pojedynczej dawki 270 µg na kg masy ciała u pacjentów w podeszłym wieku.

Przypadki nasilonego krwawienia:

Zalecana dawka początkowa wynosi 90 µg na kg masy ciała i może być podana w drodze do szpitala, gdzie zwykle pacjent jest leczony. Późniejsze dawkowanie różni się w zależności od typu i nasilenia krwawienia. Początkowo lek powinien być wstrzykiwany co dwie godziny, aż do uzyskania zauważalnej klinicznie poprawy. Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być przedłużone do 3 godzin przez następne 1-2 dni. Kolejne przerwy między wstrzykiwaniem leku mogą być stopniowo zwiększane i wynosić 4, 6, 8 lub 12 godzin przez niezbędny okres leczenia. Przypadki poważnych krwawień mogą być leczone przez 2-3 tygodnie, ale nie dłużej, chyba że jest to absolutnie konieczne.

Zabiegi inwazyjne/operacje chirurgiczne:

Dawka początkowa 90 µg na kg masy ciała powinna zostać wstrzyknięta bezpośrednio przed rozpoczęciem operacji. Dawka powinna zostać powtórzona po 2 godzinach, a następnie co 2-3 godziny przez pierwsze 24-48 godzin w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku poważniejszych operacji podawanie dawki powinno być kontynuowane w przerwach 2-4 godzinnych przez następne 6-7 dni. Odstępy między wstrzyknięciami można przedłużyć do 6-8 godzin w okresie następnych 2 tygodni leczenia. Pacjenci poddani poważniejszym operacjom chirurgicznym mogą być leczeni do 2-3 tygodni, aż do zagojenia się rany pooperacyjnej.

Nabyta hemofilia

Dawka i przerwy między dawkami

NovoSeven powinien być podany najszybciej jak to jest możliwe po rozpoczęciu epizodu krwawienia. Zalecana dawka początkowa, po podaniu dożylnym we wlewie, wynosi 90 µg na kg masy ciała. Rozpoczynając od dawki początkowej NovoSeven, kolejne wstrzyknięcia mogą być podawane w razie potrzeby. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych. Początkowo przerwy pomiędzy dawkami powinny wynosić 2-3 godziny. Po osiągnięciu hemostazy, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak

długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Niedobór czynnika VII

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecany zakres dawek w leczeniu epizodów krwawień i w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 15-30 µg na kg masy ciała, co 4-6 godzin, aż do uzyskania hemostazy. Dawka jak i częstotliwość jej podania powinna być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta.

Trombastenia Glanzmanna

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecana dawka w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 90 µg (zakres 80-120 µg) na kg masy ciała w przerwach 2 godzinnych (1,5-2,5 godziny). Co najmniej trzy dawki powinny być podane w celu uzyskania hemostazy. Zalecaną drogą podania jest wstrzyknięcie w bolusie z uwagi na mogący pojawić się brak skuteczności w przypadku ciągłego wlewu.

Dla tych pacjentów, którzy nie wykazują oporności, przetoczenie płytek krwi jest leczeniem pierwszego rzutu w przypadku trombastenii Glanzmanna.

Sposób stosowania

Roztwór należy odtworzyć zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 6.6 i stosować w dożylnym bolusie trwającym 2-5 minut.

Monitorowanie leczenia – testy laboratoryjne

Nie ma specjalnych wymagań, co do monitorowania leczenia produktem NovoSeven. Nasilenie krwawienia i odpowiedź kliniczna na podanie NovoSeven wyznaczają wielkość zapotrzebowania na lek.

Po zastosowaniu produktu NovoSeven czas protrombinowy (PT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) ulegają skróceniu, jakkolwiek nie wykazano zależności pomiędzy PT i APTT, a kliniczną skutecznością produktu NovoSeven.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych lub białko myszy, chomika albo bydła.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W warunkach patologicznych, kiedy ekspresja czynnika tkankowego może być bardziej nasiloną niż zwykle, istnieje ryzyko wystąpienia przypadków zakrzepicy lub rozwoju rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), związanego z leczeniem produktem NovoSeven.

Może to dotyczyć pacjentów z zaawansowaną miażdżycą, po wypadkach komunikacyjnych, z posocznicą lub DIC. Z powodu ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo–zakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu NovoSeven u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie, u pacjentów z chorobą wątroby, po operacjach chirurgicznych, u noworodków lub u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń zatorowo–zakrzepowych lub rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego. W każdym z tych przypadków należy dokładnie rozważyć korzyści ze stosowania produktu NovoSeven oraz związane z nim ryzyko wystąpienia tych powikłań.

U pacjentów leczonych produktem istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na białka (białka

osocza chomika i bydła), ponieważ rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa NovoSeven może zawierać śladowe ilości mysich IgG, bydlęcych IgG, oraz innych białek. W takich przypadkach należy rozważyć leczenie produktami przeciwhistaminowymi podawanymi dożylnie.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub reakcji typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać leczenie. W przypadku wstrząsu, należy rozpocząć standardowe leczenie. Należy poinformować pacjenta o wczesnych objawach nadwrażliwości. Jeśli takie objawy się pojawiają, pacjent powinien natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem.

W przypadku silnych krwawień lek należy stosować w szpitalu, najlepiej specjalizującym się w leczeniu chorych na hemofilię z inhibitorem czynnika krzepnięcia VIII lub IX, lub, jeśli nie jest to możliwe, w ścisłej współpracy z lekarzem specjalizującym się w leczeniu hemofilii.

Jeżeli krwawienie nie ustaje, należy rozpocząć leczenie w warunkach szpitalnych. Pacjenci lub opiekunowie powinni natychmiast zgłosić wszystkie przypadki użycia produktu NovoSeven do lekarza lub do nadzorującego szpitala.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII zakres czasu protrombinowego i aktywność czynnika krzepnięcia VII przed i po zastosowaniu produktu NovoSeven powinien być monitorowany. W przypadku pacjentów, u których aktywność czynnika VIIa nie osiąga oczekiwanej wartości, lub gdy krwawienie nie jest kontrolowane po podaniu zalecanych dawek, można podejrzewać, że zachodzi tworzenie się przeciwciał i powinna być przeprowadzona ich analiza. U pacjentów z niedoborem czynnika VII, którym podczas zabiegów chirurgicznych podawano produkt NovoSeven stwierdzono zakrzepicę, natomiast nieznane jest ryzyko zakrzepicy u pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko potencjalnych interakcji między produktem NovoSeven a koncentratami czynników krzepnięcia nie jest znane. Należy unikać jednoczesnego stosowania koncentratu kompleksu protrombiny, aktywowanego lub nieaktywowanego.

Leki antyfibrynolityczne mogą prowadzić do zmniejszenia utraty krwi u pacjentów chorych na hemofilię poddawanych zabiegom operacyjnym, w szczególności zabiegom ortopedycznym i zabiegom w miejscach o nasilonej aktywności fibrynolitycznej, jak np. jama ustna. Dane na temat równoczesnego leczenia pacjentów lekami antyfibrynolitycznymi i produktem NovoSeven są ograniczone.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Zapobiegawczo, zaleca się unikania stosowania produktu NovoSeven podczas ciąży. U niewielkiej liczby kobiet w ciąży, u których zgodnie ze wskazaniem zastosowano NovoSeven nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu czynnika rVIIa na ciążę lub stan zdrowia płodu/novorodka. W chwili obecnej brak innych danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, na płodowy rozwój embrionalny, poród lub rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Nie wiadomo czy czynnik rVIIa jest wydzielany z pokarmem. Wydzielanie czynnika rVIIa do mleka nie było badane na zwierzętach. Decyzja o kontynuacji/dyskontynuacji karmienia piersią lub kontynuacji/dyskontynuacji leczenia produktem NovoSeven powinna być podjęta po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia produktem NovoSeven dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń

mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość zarówno ciężkich jak i innych nieciężkich zdarzeń niepożądanych jest przedstawiona układami narządowymi w tabeli poniżej.

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe i korelujące wyniki laboratoryjne, włączając zwiększone stężenie D-dimerów i zmniejszone stężenie AT, (patrz punkt 4.4) – Koagulopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Nadwrażliwość, (patrz punkt 4.3 i 4.4)
Częstość nieznana	– Reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Bóle głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Przypadki zakrzepicy tętniczej: (niedokrwienie mięśnia sercowego, niedokrwienie mózgowe, zawał mózgu, zamknięcie tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu, zakrzepica tętnicy nerkowej, niedokrwienie obwodowe, obwodowa zakrzepica tętnic, niedokrwienie jelit). – Dławica piersiowa
Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Przypadki zakrzepicy żylniej: (zakrzepica żył głębokich, zakrzepica w miejscu podania i.v., zatorowość płucna, zakrzepowo-zatorowe epizody wątrobowe włączając zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żyły wątrobowej, zakrzepowe zapalenie żył, powierzchniowe zakrzepowe zapalenie żył i niedokrwienie jelit).
Częstość nieznana	– Zakrzepica wewnątrzsercowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Nudności
<i>Zaburzenia skórne i podskórne</i>	

Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Wysypka (włączając alergiczne zapalenie skóry i rumień) – Świąd i pokrzywka
Częstość nieznana	– Zaczerwienie – Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie* – Gorączka
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Reakcja w miejscu wstrzyknięcia w tym ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Wzrost ilości produktów degradacji fibryny – Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy – alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej i protrombiny.
W obrębie każdego zgrupowania częstości, objawy niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającego się nasilenia tych objawów. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu (tzn. nie z badań klinicznych) są przedstawione z częstością nieznaną.	

*Odnotowano brak skuteczności (zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie). Istotne jest by schemat dawkowania produktu NovoSeven był zgodny z zaleceniami dawkowania przedstawionymi w punkcie 4.2.

Pacjenci z nabytą hemofilią

Badania kliniczne przeprowadzone z udziałem 61 pacjentów z hemofilią nabytą, w których przeanalizowano 100 epizodów leczenia wykazały, iż pewne zdarzenia niepożądane są częstsze u tych pacjentów (1% - w odniesieniu do epizodów leczenia): przypadki zakrzepicy tętniczej (niedrożność tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu), przypadki zakrzepicy żyłnej (zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich), dławica piersiowa, nudności, gorączka, rumień i badanie przyczyn zwiększonego stężenia produktów rozkładu fibryny.

Wytwarzanie przeciwciał o działaniu hamującym

Nie odnotowano przypadków wystąpienia przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven czy czynnikowi VII u pacjentów z hemofilią A lub B. W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z niedoborem czynnika krzepnięcia VII zaobserwowano rozwój przeciwciał o działaniu hamującym przeciwko produktowi NovoSeven.

Powstawanie przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII jest jedynym zdarzeniem niepożądanym zareportowanym w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (częstość: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)). W niektórych przypadkach, wykazano działanie hamujące przeciwciał *in vitro*. Do czynników ryzyka mogących wpływać na rozwój przeciwciał zalicza się wcześniejsze leczenie osoczem ludzkim lub czynnikiem VII pochodzącym z osocza ludzkiego, ciężką mutację genu czynnika VII i przedawkowanie produktu NovoSeven. Pacjenci z niedoborem czynnika VII powinni być monitorowani na obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VII, (patrz punkt 4.4).

Przypadki zakrzepicy

W przypadku stosowania u pacjentów produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami, przypadki zakrzepicy tętniczej są częste ($> 1/100$ do $< 1/10$). Większe ryzyko wystąpienia niepożądanych przypadków zakrzepicy tętniczej (patrz tabela: Zaburzenia naczyniowe) (5,6 % u pacjentów leczonych produktem NovoSeven w porównaniu do 3 % u pacjentów z grupy placebo) wykazano w metaanalizie zbiorczych danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą placebo, prowadzonych poza zarejestrowanymi wskazaniami. Badania te były prowadzone w różnych warunkach klinicznych, każde z nich dotyczyło pacjenta o odmiennej charakterystyce i stąd wynikają różnice w profilach ryzyka.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami nie zostały oszacowane, dlatego produkt NovoSeven nie powinien być tam stosowany.

Przypadki zakrzepicy mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczne poziomy dawek produktu NovoSeven nie były przedmiotem badań klinicznych.

U pacjentów z hemofilią przez okres 13 lat zaobserwowano 3 przypadki przedawkowania. Jedynym powikłaniem powiązanym z przedawkowaniem był lekki przejściowy wzrost ciśnienia krwi u 16-letniego pacjenta, który otrzymał 24 mg czynnika rVIIa zamiast 5,5 mg.

Nie zaobserwowano przypadków przedawkowania u pacjentów z hemofilią nabytą lub trombastenią Glanzmanna.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII, u których rekomendowana dawka czynnika rVIIa wynosi 15-30 µg/kg jeden epizod przedawkowania został powiązany z powikłaniem zakrzepowym (udar potyliczny). Wystąpił on u pacjenta płci męskiej w podeszłym wieku (>80 lat) po zastosowaniu 10-20 krotnie większej dawki od zalecanej. Dodatkowo u jednego pacjenta z niedoborem czynnika VII rozwój przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII został powiązany z przedawkowaniem

Zalecane dawkowanie nie powinno być świadomie zwiększane powyżej zalecanych dawek, z powodu braku informacji o dodatkowym ryzyku, które może ponieść pacjent.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: B02B D08

NovoSeven zawiera aktywowany rekombinowany czynnik krzepnięcia VII. Mechanizm działania polega na przyłączaniu się czynnika VIIa do odsłoniętego czynnika tkankowego. Kompleks ten bezpośrednio aktywuje czynnik IX w IXa i X w Xa, prowadząc na wstępie do zamiany niewielkich ilości protrombiny w trombinę. Trombina prowadzi do aktywacji płytek krwi i czynników V i VIII w miejscu uszkodzenia i do powstania skrzepliny poprzez przejście fibrynogenu w fibrynę. Dawki farmakologiczne produktu NovoSeven bezpośrednio aktywują czynnik X na powierzchni aktywowanych płytek krwi w miejscu uszkodzenia niezależnie od czynnika tkankowego. Skutkuje to zmianą protrombiny w duże ilości trombiny niezależnie od czynnika tkankowego. W związku z powyższym, efekt farmakodynamiczny czynnika VIIa prowadzi do zwiększonego miejscowego tworzenia czynnika Xa, trombiny i fibryny.

Istnieje teoretycznie możliwość pobudzenia całego układu krzepnięcia u pacjentów ze

współistniejącymi chorobami predysponującymi do wystąpienia DIC, czego nie można całkowicie wykluczyć.

W badaniu obserwacyjnym (F7HAEM-3578) obejmującym pacjentów z niedoborem czynnika VII zaobserwowano przypadki zakrzepicy u 3 z 91 pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Osoby zdrowe

Właściwości farmakokinetyczne produktu NovoSeven badano analizując krzepnięcie po podaniu czynnika VII w schemacie wzrastających dawek u 35 pacjentów należących do rasy białej i żółtej. Badani zostali podzieleni na dwie grupy: pod względem płci i przynależności etnicznej oraz zastosowanej dawki 40, 80 i 160 µg na kg masy ciała i (lub) placebo (łącznie 3 dawki). Uzyskane profile farmakokinetyczne wskazywały na proporcjonalność dawek. Farmakokinetyka była zbliżona w grupach podzielonych pod względem płci i przynależności etnicznej. W uzyskanych wynikach zaobserwowano, że objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła od 130 do 165 ml/kg mc., średni klirens wyniósł od 33,3 do 37,2 ml/ml/h×kg, średni końcowy okres półtrwania wyniósł od 3,9 do 6,0 godziny.

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora

Właściwości farmakokinetyczne produktu NovoSeven oceniano z wykorzystaniem oznaczenia czynnika VIIa u 12 dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) i 5 dorosłych, u których nie występowały krwawienia. Proporcjonalność dawek została wykazana u dzieci dla poddanych ocenie dawek 90 i 180 µg na kg masy ciała, co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi wnioskami, dotyczącymi mniejszych dawek (17,5 – 70 µg/kg czynnika rVIIa). Średni klirens był w przybliżeniu o 50% większy u dzieci w porównaniu do dorosłych (odpowiednio 78 i 53 ml/h×kg), podczas gdy średni końcowy okres półtrwania wyniósł 2,3 godziny w obu badanych grupach. Średnia objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła 196 ml/kg u dzieci oraz 159 ml/kg u dorosłych. Biorąc pod uwagę, że na klirens ma wpływ wiek pacjentów, u pacjentów młodszych można spodziewać się zwiększenia klirensu o ponad 50%.

Niedobór czynnika VII

Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy farmakokinetyką pojedynczych dawek 15 i 30 µg na kg masy ciała w stosunku do parametrów niezależnych od dawki: klirens całkowity (70,8-79,1 ml/h×kg), objętość dystrybucji w stanie równowagi (280-290 ml/kg), średni czas obecności (3,75-3,80 h) i okres półtrwania (2,82-3,11 h). Średni odzysk w osoczu *in vivo* wynosił ok. 20%.

Trombastenia Glanzmanna

Farmakokinetyka produktu NovoSeven u pacjentów z trombastenią Glanzmanna nie była badana, ale wydaje się być podobna do farmakokinetyki u pacjentów z hemofilią A i B.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wszystkie dane z badań nieklinicznych dotyczące bezpieczeństwa były związane z działaniem farmakologicznym produktu NovoSeven.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu chlorek,

Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyloglicyna,
Polisorbat 80,
Mannitol,
Kwas solny (do dostosowania pH),
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu NovoSeven nie wolno mieszać z płynami do wlewów ani stosować we wlewie kroplowym.

6.3 Okres trwałości

Okres trwałości produktu przeznaczonego do sprzedaży wynosi 3 lata.

Roztwór po odtworzeniu wykazuje stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, czas i warunki przechowywania przed kolejnym użyciem są odpowiedzialnością użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C chyba, że odtworzenie roztworu odbyło się w kontrolowanych, aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

- NovoSeven przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
- W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
- Nie zamrażać z uwagi na możliwość uszkodzenia fiołki z rozpuszczalnikiem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołki z proszkiem NovoSeven

Szklane, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej, przykrytym aluminiowym kapslem.

Zamknięte fiołki są wyposażone w dające się usunąć jednorazowe kapsle, wykonane z polipropylenu.

Fiołki z rozpuszczalnikiem

Szklane, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym teflonem, przykryte aluminiowym kapslem.

Zamknięte fiołki są wyposażone w dające się usunąć jednorazowe kapsle wykonane z polipropylenu.

Strzykawka do odtwarzania i podawania roztworu

Jałowa strzykawka jednorazowego użytku wykonana z polipropylenu.

Opakowanie produktu NovoSeven zawiera:

- 1 fiołkę (2 ml) z białym proszkiem (NovoSeven) do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 fiołkę (2 ml) z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań) do odtworzenia roztworu,
- 1 jałowy łącznik do odtworzenia roztworu,
- 1 jałową strzykawkę jednorazowego użytku do odtworzenia i podania roztworu,
- 1 jałowy zestaw do wlewu,
- 2 waciki nasączone alkoholem do oczyszczania gumowych korków fiolek,
- ulotkę dla pacjenta wraz z instrukcją użytkowania.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Odtworzenie roztworu

- Doprowadzić fiolki z proszkiem NovoSeven i wodą do temperatury pokojowej, (ale nie wyższej niż 37°C) trzymając fiolki w dłoniach. Usunąć plastikowe kapsle ochronne z obu fiolek. Jeśli kapsle są uszkodzone lub ich nie ma, nie należy używać fiolek. Przetrzeć korki wacikami nasączonymi alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia.
- Zdjąć ochronną papierową osłonkę z łącznika fiolek bez wyjmowania go z ochronnej osłonki. Przymocować łącznik do fiolki z rozpuszczalnikiem. Uważać, aby nie dotknąć przekłuwacza łącznika.
Po przymocowaniu, zdjąć ochronną osłonkę z łącznika fiolek.
- Odciągnąć tłok na objętość równą objętości rozpuszczalnika w fiolce z rozpuszczalnikiem, nabrać powietrze do strzykawki (ml odpowiadają cm^3 na strzykawce).
- Przykręcić strzykawkę do łącznika fiolek przymocowanego do fiolki z rozpuszczalnikiem. Wstrzyknąć powietrze do fiolki, wciskając tłok do momentu, aż będzie wyczuwalny wyraźny opór.
- Trzymając fiolkę do góry dnem, odciągnąć tłok i nabrać całą objętość wody do strzykawki.
- Usunąć pustą fiolkę z wodą, przechylając strzykawkę razem z łącznikiem w celu zdjęcia ich z pustej fiolki.
- Nałożyć łącznik z przymocowaną przez cały czas strzykawką na fiolkę z proszkiem. Trzymać strzykawkę nieznacznie pochyloną z fiolką skierowaną w dół. Powoli wciskać tłok, aby wstrzyknąć wodę do fiolki z proszkiem. Upewnić się, że strumień płynu nie jest skierowany bezpośrednio na proszek NovoSeven, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.
- Delikatnie obracać fiolkę do momentu, aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.

Odtworzony roztwór NovoSeven jest bezbarwny i przed podaniem należy go obejrzyć, sprawdzając czy nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń lub nie zmienił barwy.

Strzykawka jednorazowego użytku dołączona do opakowania wykazuje zgodność z odtworzonym produktem, ale **nie** przechowywać odtworzonego produktu NovoSeven w plastikowych strzykawkach.

Zaleca się zastosować NovoSeven natychmiast po odtworzeniu.

Podanie produktu

- Przed obróceniem strzykawki do góry dnem upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty (może on być wypchnięty przez powietrze pod ciśnieniem znajdujące się w strzykawce). Trzymając strzykawkę z fiolką do góry dnem, odciągnąć tłok, aby nabrać całą objętość roztworu do strzykawki.
- Odkręcić łącznik razem z opróżnioną fiolką.
- NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Wybrać odpowiednie miejsce i powoli wstrzykiwać NovoSeven do żyły od 2 do 5 minut nie wyjmując igły z miejsca wstrzykiwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 23 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 2,4 mg (120 Kj.m.) - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

NovoSeven jest dostępny jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierający 2,4 mg eptakogu alfa (aktywowanego) na fiolkę (odpowiada 120 Kj.m./fiolkę).
1 Kj.m. odpowiada 1000 j.m. (jednostkom międzynarodowym).

Eptakog alfa (aktywowany) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIIa o masie cząsteczkowej ok. 50 000 Daltonów, wytwarzanym metodą inżynierii genetycznej w komórkach nerek noworodka chomika (komórki BHK).

Po odtworzeniu z użyciem rozpuszczalnika produkt zawiera 0,6 mg/ml eptakogu alfa (aktywowanego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

NovoSeven jest wskazany w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom w trakcie zabiegów chirurgicznych lub zabiegów inwazyjnych:

- u pacjentów z wrodzoną hemofilią z przeciwciałami skierowanymi przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII lub IX w mianie powyżej 5 jednostek Bethesda (BU),
- u pacjentów z wrodzoną hemofilią, ze spodziewaną silną reakcją w wywiadzie na czynnik VIII lub IX,
- u pacjentów z nabytą hemofilią,
- u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika VII,
- u pacjentów z trombastenią Glanzmanna z przeciwciałami przeciwko GP IIb-IIIa i (lub) HLA i z opornością na przetoczenie płytek krwi, obecnie lub w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii i (lub) skaz krwotocznych.

Dawkowanie

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora lub spodziewana ostra reakcja anamnesticzna

Dawka:

NovoSeven powinien być podany tak szybko, jak tylko dojdzie do krwawienia. Zalecana dawka początkowa podana w dożylnym bolusie wynosi 90 µg na kg masy ciała.

Dawka początkowa produktu NovoSeven może być powtórzona. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Dawkowanie u dzieci

Obecone doświadczenie kliniczne nie daje podstaw do ogólnego zróżnicowania dawkowania pomiędzy dziećmi a dorosłymi, jednakże dzieci mają większy średni klirens niż dorośli. Dlatego też, u pacjentów pediatrycznych może być konieczne zastosowanie większych dawek czynnika rVIIa, niż u dorosłych, aby osiągnąć podobne stężenie czynnika w osoczu (patrz punkt 5.2).

Przerwy między wstrzyknięciami:

Początkowo, co 2-3 godziny do uzyskania hemostazy.

Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin, tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Przypadki łagodnego i umiarkowanego krwawienia (włączając leczenie w warunkach domowych):

Wczesne zastosowanie okazało się skuteczne w przypadku łagodnych do umiarkowanych krwawień do stawów, mięśni i w przypadku krwawień z błon śluzowych. W tych sytuacjach są możliwe do zastosowania dwa schematy dawkowania:

- 1) dwa do trzech wstrzyknięć dawki 90 µg na kg masy ciała podawanych w odstępach trzy godzinnych. Jeśli dalsze leczenie jest konieczne, zaleca się ponownie podawanie dawki 90 µg na kg masy ciała.
- 2) jedno pojedyncze wstrzyknięcie dawki 270 µg na kg masy ciała.

Czas trwania leczenia w warunkach domowych nie powinien przekroczyć 24 godzin.

Nie ma doświadczenia klinicznego w podawaniu pojedynczej dawki 270 µg na kg masy ciała u pacjentów w podeszłym wieku.

Przypadki nasilonego krwawienia:

Zalecana dawka początkowa wynosi 90 µg na kg masy ciała i może być podana w drodze do szpitala, gdzie zwykle pacjent jest leczony. Późniejsze dawkowanie różni się w zależności od typu i nasilenia krwawienia. Początkowo lek powinien być wstrzykiwany co dwie godziny, aż do uzyskania zauważalnej klinicznie poprawy. Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być przedłużone do 3 godzin przez następne 1-2 dni. Kolejne przerwy między wstrzykiwaniem leku mogą być stopniowo zwiększane i wynosić 4, 6, 8 lub 12 godzin przez niezbędny okres leczenia. Przypadki poważnych krwawień mogą być leczone przez 2-3 tygodnie, ale nie dłużej, chyba że jest to absolutnie konieczne.

Zabiegi inwazyjne/operacje chirurgiczne:

Dawka początkowa 90 µg na kg masy ciała powinna zostać wstrzyknięta bezpośrednio przed rozpoczęciem operacji. Dawka powinna zostać powtórzona po 2 godzinach, a następnie co 2-3 godziny przez pierwsze 24-48 godzin w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku poważniejszych operacji podawanie dawki powinno być kontynuowane w przerwach 2-4 godzinnych przez następne 6-7 dni. Odstępy między wstrzyknięciami można przedłużyć do 6-8 godzin w okresie następnych 2 tygodni leczenia. Pacjenci poddani poważniejszym operacjom chirurgicznym mogą być leczeni do 2-3 tygodni, aż do zagojenia się rany pooperacyjnej.

Nabyta hemofilia

Dawka i przerwy między dawkami

NovoSeven powinien być podany najszybciej jak to jest możliwe po rozpoczęciu epizodu krwawienia. Zalecana dawka początkowa, po podaniu dożylnym we wlewie, wynosi 90 µg na kg masy ciała. Rozpoczynając od dawki początkowej NovoSeven, kolejne wstrzyknięcia mogą być podawane w razie potrzeby. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Początkowo przerwy pomiędzy dawkami powinny wynosić 2-3 godziny. Po osiągnięciu hemostazy, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Niedobór czynnika VII

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecany zakres dawek w leczeniu epizodów krwawień i w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 15-30 µg na kg masy ciała, co 4-6 godzin, aż do uzyskania hemostazy. Dawka jak i częstotliwość jej podania powinna być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta.

Trombastenia Glanzmanna

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecana dawka w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 90 µg (zakres 80-120 µg) na kg masy ciała w przerwach 2 godzinnych (1,5-2,5 godziny). Co najmniej trzy dawki powinny być podane w celu uzyskania hemostazy. Zalecaną drogą podania jest wstrzyknięcie w bolusie z uwagi na mogący pojawić się brak skuteczności w przypadku ciągłego wlewu.

Dla tych pacjentów, którzy nie wykazują oporności, przetoczenie płytek krwi jest leczeniem pierwszego rzutu w przypadku trombastenii Glanzmanna.

Sposób stosowania

Roztwór należy odtworzyć zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 6.6 i stosować w dożylnym bolusie trwającym 2-5 minut.

Monitorowanie leczenia – testy laboratoryjne

Nie ma wymagań dotyczących monitorowania leczenia produktem NovoSeven. Nasilenie krwawienia i odpowiedź kliniczna na podanie NovoSeven wyznaczają wielkość zapotrzebowania na lek.

Po zastosowaniu produktu NovoSeven czas protrombinowy (PT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) ulegają skróceniu, jakkolwiek nie wykazano zależności pomiędzy PT i APTT, a kliniczną skutecznością produktu NovoSeven.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych lub białko myszy, chomika albo bydła.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W warunkach patologicznych, kiedy ekspresja czynnika tkankowego może być bardziej nasiloną niż zwykle, istnieje ryzyko wystąpienia przypadków zakrzepicy lub rozwoju rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), związanego z leczeniem produktem NovoSeven.

Może to dotyczyć pacjentów z zaawansowaną miażdżycą, po wypadkach komunikacyjnych, z posocznicą lub DIC. Z powodu ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo–zakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu NovoSeven u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie, u pacjentów z chorobą wątroby, po operacjach chirurgicznych, u noworodków lub u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń zatorowo–zakrzepowych lub rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego. W każdym z tych przypadków należy dokładnie rozważyć korzyści ze stosowania produktu NovoSeven oraz związane z nim ryzyko wystąpienia tych powikłań.

U pacjentów leczonych produktem istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na białka (białka osocza chomika i bydła), ponieważ rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa NovoSeven może zawierać śladowe ilości mysich IgG, bydłych IgG, oraz innych białek. W takim przypadku należy

rozważyć leczenie produktami przeciwhistaminowymi podawanymi dożylnie.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub reakcji typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać leczenie. W przypadku wstrząsu, należy rozpocząć standardowe leczenie. Należy poinformować pacjenta o wczesnych objawach nadwrażliwości. Jeśli takie objawy się pojawiają, pacjent powinien natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem.

W przypadku silnych krwawień lek należy stosować w szpitalu, najlepiej specjalizującym się w leczeniu chorych na hemofilię z inhibitorem czynnika krzepnięcia VIII lub IX, lub, jeśli nie jest to możliwe, w ścisłej współpracy z lekarzem specjalizującym się w leczeniu hemofilii.

Jeżeli krwawienie nie ustaje, należy rozpocząć leczenie w warunkach szpitalnych. Pacjenci lub opiekunowie powinni natychmiast zgłosić wszystkie przypadki użycia produktu NovoSeven do lekarza lub do nadzorującego szpitala.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII zakres czasu protrombinowego i aktywność czynnika krzepnięcia VII przed i po zastosowaniu produktu NovoSeven, powinien być monitorowany. W przypadku pacjentów, u których aktywność czynnika VIIa nie osiąga oczekiwanej wartości, lub gdy krwawienie nie jest kontrolowane po podaniu zalecanych dawek, można podejrzewać, że zachodzi tworzenie się przeciwciał u pacjentów i powinna być przeprowadzona ich analiza. U pacjentów z niedoborem czynnika VII, którym podczas zabiegów chirurgicznych podawano produkt NovoSeven stwierdzono zakrzepicę, natomiast nieznane jest ryzyko zakrzepicy u pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko potencjalnych interakcji pomiędzy produktem NovoSeven a koncentratami czynników krzepnięcia nie jest znane. Należy unikać jednoczesnego stosowania koncentratu kompleksu protrombiny, aktywowanego lub nieaktywowanego.

Leki antyfibrynolityczne mogą prowadzić do zmniejszenia utraty krwi u pacjentów chorych na hemofilię poddawanych zabiegom operacyjnym, w szczególności zabiegom ortopedycznym i zabiegom w miejscach o nasilonej aktywności fibrynolitycznej, jak np. jama ustna. Dane na temat równoczesnego leczenia pacjentów lekami antyfibrynolitycznymi i produktem NovoSeven są ograniczone.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Zapobiegawczo zaleca się unikania stosowania produktu NovoSeven podczas ciąży. U niewielkiej liczby kobiet w ciąży, u których zgodnie ze wskazaniem zastosowano NovoSeven nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu czynnika rVIIa na ciążę lub stan zdrowia płodu/norodka. W chwili obecnej brak innych danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, na płodowy rozwój embrionalny, poród lub rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Nie wiadomo czy rVIIa jest wydzielany z pokarmem. Wydzielanie czynnika rVIIa do mleka nie było badane na zwierzętach. Decyzja o kontynuacji/dyskontynuacji karmienia piersią lub kontynuacji/dyskontynuacji leczenia produktem NovoSeven powinna być podjęta po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia preparatem NovoSeven dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość zarówno ciężkich jak i innych nieciężkich zdarzeń niepożądanych jest przedstawiona układami narządowymi w tabeli poniżej.

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe i korelujące wyniki laboratoryjne, włączając zwiększone stężenie D-dimerów i zmniejszone stężenie AT, (patrz punkt 4.4). – Koagulopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Nadwrażliwość, (patrz punkt 4.3 i 4.4)
Częstość nieznana	– Reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Bóle głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Przypadki zakrzepicy tętniczej: (niedokrwienie mięśnia sercowego, niedokrwienie mózgowe, zawał mózgu, zamknięcie tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu, zakrzepica tętnicy nerkowej, niedokrwienie obwodowe, obwodowa zakrzepica tętnic, niedokrwienie jelit). – Dławica piersiowa
Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Przypadki zakrzepicy żyłnej: (zakrzepica żył głębokich, zakrzepica w miejscu podania i.v., zatorowość płucna, zakrzepowo-zatorowe epizody wątrobowe włączając zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żyły wątrobowej, zakrzepowe zapalenie żył, powierzchniowe zakrzepowe zapalenie żył i niedokrwienie jelit).
Częstość nieznana	– Zakrzepica wewnątrzsercowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Nudności
<i>Zaburzenia skórne i podskórne</i>	

Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Wysypka (włączając alergiczne zapalenie skóry i rumień) – Świąd i pokrzywka
Częstość nieznana	– Zaczerwienie – Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie* – Gorączka
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Reakcja w miejscu wstrzyknięcia w tym ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Wzrost ilości produktów degradacji fibryny – Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy – alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej i protrombiny.
W obrębie każdego zgrupowania częstości, objawy niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającego się nasilenia tych objawów. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu (tzn. nie z badań klinicznych) są przedstawione z częstością nieznaną.	

*Odnotowano brak skuteczności (zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie). Istotne jest by schemat dawkowania produktu NovoSeven był zgodny z zaleceniami dawkowania przedstawionymi w punkcie 4.2.

Pacjenci z nabytą hemofilią

Badania kliniczne przeprowadzone z udziałem 61 pacjentach z hemofilią nabytą, w których przeanalizowano 100 epizodów leczenia wykazały, iż pewne zdarzenia niepożądane są częstsze u tych pacjentów (1% - w odniesieniu do epizodów leczenia): przypadki zakrzepicy tętniczej (niedrożność tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu), przypadki zakrzepicy żyłnej (zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich), dławica piersiowa, nudności, gorączka, rumień i badanie przyczyn zwiększonego stężenia produktów rozkładu fibryny.

Wytwarzanie przeciwciał o działaniu hamującym

Nie odnotowano przypadków wystąpienia przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven czy czynnikowi VII u pacjentów z hemofilią A lub B. W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z niedoborem czynnika krzepnięcia VII zaobserwowano rozwój przeciwciał o działaniu hamującym przeciwko produktowi NovoSeven.

Powstawanie przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII jest jedynym zdarzeniem niepożądanym zareportowanym w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (częstość: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)). W niektórych przypadkach, wykazano działanie hamujące przeciwciał *in vitro*. Do czynników ryzyka mogących wpływać na rozwój przeciwciał zalicza się wcześniejsze leczenie osoczem ludzkim lub czynnikiem VII pochodzącym z osocza ludzkiego, ciężką mutację genu czynnika VII i przedawkowanie produktu NovoSeven. Pacjenci z niedoborem czynnika VII powinni być monitorowani na obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VII, (patrz punkt 4.4).

Przypadki zakrzepicy

W przypadku stosowania u pacjentów produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami, przypadki zakrzepicy tętniczej są częste ($> 1/100$ do $< 1/10$). Większe ryzyko wystąpienia niepożądanych przypadków zakrzepicy tętniczej (patrz tabela: Zaburzenia naczyniowe) (5,6 % u pacjentów leczonych produktem NovoSeven w porównaniu do 3 % u pacjentów z grupy placebo) wykazano w metaanalizie zbiorczych danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą placebo, prowadzonych poza zarejestrowanymi wskazaniami. Badania te były prowadzone w różnych warunkach klinicznych, każde z nich dotyczyło pacjenta o odmiennej charakterystyce i stąd wynikają różnice w profilach ryzyka.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami nie zostały oszacowane, dlatego produkt NovoSeven nie powinien być tam stosowany.

Przypadki zakrzepicy mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczne poziomy dawek produktu NovoSeven nie były przedmiotem badań klinicznych.

U pacjentów z hemofilią przez okres 13 lat zaobserwowano 3 przypadki przedawkowania. Jedynym powikłaniem powiązanym z przedawkowaniem był lekki przejściowy wzrost ciśnienia krwi u 16-letniego pacjenta, który otrzymał 24 mg czynnika rVIIa zamiast 5,5 mg.

Nie zaobserwowano przypadków przedawkowania u pacjentów z hemofilią nabytą lub trombastenią Glanzmanna.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII, u których rekomendowana dawka czynnika rVIIa wynosi 15-30 µg/kg jeden epizod przedawkowania został powiązany z powikłaniem zakrzepowym (udar potyliczny). Wystąpił on u pacjenta płci męskiej w podeszłym wieku (>80 lat) po zastosowaniu 10-20 krotnie większej dawki od zalecanej. Dodatkowo u jednego pacjenta z niedoborem czynnika VII rozwój przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII został powiązany z przedawkowaniem

Zalecane dawkowanie nie powinno być świadomie zwiększane powyżej zalecanych dawek, z powodu braku informacji o dodatkowym ryzyku, które może ponieść pacjent.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: B02B D08

NovoSeven zawiera aktywowany rekombinowany czynnik krzepnięcia VII. Mechanizm działania polega na przyłączaniu się czynnika VIIa do odsłoniętego czynnika tkankowego. Kompleks ten bezpośrednio aktywuje czynnik IX w IXa i X w Xa, prowadząc na wstępie do zamiany niewielkich ilości protrombiny w trombinę. Trombina prowadzi do aktywacji płytek krwi i czynników V i VIII w miejscu uszkodzenia i do powstania skrzepliny poprzez przejście fibrynogenu w fibrynę. Dawki farmakologiczne produktu NovoSeven bezpośrednio aktywują czynnik X na powierzchni aktywowanych płytek krwi w miejscu uszkodzenia niezależnie od czynnika tkankowego. Skutkuje to zmianą protrombiny w duże ilości trombiny niezależnie od czynnika tkankowego. W związku z powyższym, efekt farmakodynamiczny czynnika VIIa prowadzi do zwiększonego miejscowego tworzenia czynnika Xa, trombiny i fibryny.

Istnieje teoretycznie możliwość pobudzenia całego układu krzepnięcia u pacjentów ze

współistniejącymi chorobami predysponującymi do wystąpienia DIC, czego nie można całkowicie wykluczyć.

W badaniu obserwacyjnym (F7HAEM-3578) obejmującym pacjentów z niedoborem czynnika VII zaobserwowano przypadki zakrzepicy u 3 z 91 pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Osoby zdrowe

Właściwości farmakokinetyczne produktu NovoSeven badano analizując krzepnięcie po podaniu czynnika VII w schemacie wzrastających dawek u 35 pacjentów należących do rasy białej i żółtej. Badani zostali podzieleni na dwie grupy: pod względem płci i przynależności etnicznej oraz zastosowanej dawki 40, 80 i 160 µg na kg masy ciała i (lub) placebo (łącznie 3 dawki). Uzyskane profile farmakokinetyczne wskazywały na proporcjonalność dawek. Farmakokinetyka była zbliżona w grupach podzielonych pod względem płci i przynależności etnicznej. W uzyskanych wynikach zaobserwowano, że objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła od 130 do 165 ml/kg mc., średni klirens wyniósł od 33,3 do 37,2 ml/h×kg, średni końcowy okres półtrwania wyniósł od 3,9 do 6,0 godziny.

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora

Właściwości farmakokinetyczne produktu NovoSeven oceniano z wykorzystaniem oznaczenia czynnika VIIa u 12 dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) i 5 dorosłych, u których nie występowały krwawienia. Proporcjonalność dawek została wykazana u dzieci dla poddanych ocenie dawek 90 i 180 µg na kg masy ciała, co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi wnioskami, dotyczącymi mniejszych dawek (17,5 – 70 µg/kg czynnika rFIIa). Średni klirens był w przybliżeniu o 50% większy u dzieci w porównaniu do dorosłych (odpowiednio 78 i 53 ml/h×kg), podczas gdy średni końcowy okres półtrwania wyniósł 2,3 godziny w obu badanych grupach. Średnia objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła 196 ml/kg u dzieci oraz 159 ml/kg u dorosłych. Biorąc pod uwagę, że na klirens ma wpływ wiek pacjentów, u pacjentów młodszych można spodziewać się zwiększenia klirensu o ponad 50%.

Niedobór czynnika VII

Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy farmakokinetyką pojedynczych dawek 15 i 30 µg na kg masy ciała w stosunku do parametrów niezależnych od dawki: klirens całkowity (70,8-79,1 ml/h×kg), objętość dystrybucji w stanie równowagi (280-290 ml/kg), średni czas obecności (3,75-3,80 h) i okres półtrwania (2,82-3,11 h). Średni odzysk w osoczu *in vivo* wynosił ok. 20%.

Trombastenia Glanzmanna

Farmakokinetyka produktu NovoSeven u pacjentów z trombastenią Glanzmanna nie była badana, ale wydaje się być podobna do farmakokinetyki u pacjentów z hemofilią A i B.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wszystkie dane z badań nieklinicznych dotyczące bezpieczeństwa były związane z działaniem farmakologicznym produktu NovoSeven.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu chlorek,

Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyloglicyna,
Polisorbat 80,
Mannitol,
Kwas solny (do dostosowania pH),
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu NovoSeven nie wolno mieszać z płynami do wlewów ani stosować we wlewie kroplowym.

6.3 Okres trwałości

Okres trwałości produktu przeznaczonego do sprzedaży wynosi 3 lata.

Po odtworzeniu roztwór wykazuje stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, czas i warunki przechowywania przed kolejnym użyciem są odpowiedzialnością użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C chyba, że odtworzenie roztworu odbyło się w kontrolowanych, aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

- NovoSeven przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
- W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
- Nie zamrażać z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikiem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z proszkiem NovoSeven

Szklane, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej i przykrytym aluminiowym kapslem.

Zamknięte fiolki są wyposażone w dające się usunąć jednorazowe kapsle, wykonane z polipropylenu.

Fiolki z rozpuszczalnikiem

Szklane, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej, pokrytym teflonem i przykrytym aluminiowym kapslem.

Zamknięte fiolki są wyposażone w dające się usunąć jednorazowe kapsle, wykonane z polipropylenu.

Strzykawka do odtwarzania i podawania roztworu

Jałowa strzykawka jednorazowego użytku wykonana z polipropylenu.

Opakowanie produktu NovoSeven zawiera:

- 1 fiolkę (5 ml) z białym proszkiem (NovoSeven) do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 fiolkę (5 ml) z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań) do odtworzenia roztworu,
- 1 jałowy łącznik do odtworzenia roztworu,
- 1 jałową strzykawkę jednorazowego użytku do odtworzenia i podania roztworu,
- 1 jałowy zestaw infuzyjny,
- 2 waciki nasączone alkoholem do oczyszczania gumowych korków fiolek,
- ulotkę dla pacjenta wraz z instrukcją użytkowania.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Odtworzenie roztworu

- Doprowadzić fiolki z proszkiem NovoSeven i wodą do temperatury pokojowej, (ale nie wyższej niż 37°C) trzymając fiolki w dłoniach. Usunąć plastikowe kapsle ochronne z obu fiolek. Jeśli kapsle są uszkodzone lub ich nie ma, nie należy używać fiolek. Przetrzeć korki wacikami nasączonymi alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia.
- Zdjąć ochronną papierową osłonkę z łącznika fiolek bez wyjmowania go z ochronnej osłonki. Przymocować łącznik do fiolki z rozpuszczalnikiem. Uważać, aby nie dotknąć przekłuwacza łącznika.
Po przymocowaniu, zdjąć ochronną osłonkę z łącznika fiolek.
- Odciągnąć tłok na objętość równą objętości rozpuszczalnika w fiolce z rozpuszczalnikiem, nabrać powietrze do strzykawki (ml odpowiadają cm^3 na strzykawce).
- Przykręcić strzykawkę do łącznika fiolek przymocowanego do fiolki z rozpuszczalnikiem. Wstrzyknąć powietrze do fiolki, wciskając tłok do momentu, aż będzie wyczuwalny wyraźny opór.
- Trzymając fiolkę do góry dnem, odciągnąć tłok i nabrać całą objętość wody do strzykawki.
- Usunąć pustą fiolkę z wodą, przechylając strzykawkę razem z łącznikiem w celu zdjęcia ich z pustej fiolki.
- Nałożyć łącznik z przymocowaną przez cały czas strzykawką na fiolkę z proszkiem. Trzymać strzykawkę nieznacznie pochyloną z fiolką skierowaną w dół. Powoli wciskać tłok, aby wstrzyknąć wodę do fiolki z proszkiem. Upewnić się, że strumień płynu nie jest skierowany bezpośrednio na proszek NovoSeven, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.
- Delikatnie obracać fiolkę aż wszystko się wymiesza i proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.

Odtworzony roztwór NovoSeven jest bezbarwny i przed podaniem należy go obejrzyć, sprawdzając czy nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń lub nie zmienił barwy.

Strzykawka jednorazowego użytku dołączona do opakowania wykazuje zgodność z odtworzonym produktem, ale **nie** przechowywać odtworzonego produktu NovoSeven w plastikowych strzykawkach.

Zaleca się zastosować NovoSeven natychmiast po odtworzeniu.

Podanie produktu

- Przed obróceniem strzykawki do góry dnem upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty (może on być wypchnięty przez powietrze pod ciśnieniem znajdujące się w strzykawce). Trzymając strzykawkę z fiolką do góry dnem, odciągnąć tłok, aby nabrać całą objętość roztworu do strzykawki.
- Odkręcić łącznik razem z opróżnioną fiolką.
- NovoSeven jest gotowy do wstrzyknięcia. Wybrać odpowiednie miejsce i powoli wstrzykiwać NovoSeven do żyły od 2 do 5 minut, nie wyjmując igły z miejsca wstrzykiwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 23 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 4,8 mg (240 Kj.m.) - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

NovoSeven jest dostępny jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierający 4,8 mg eptakogu alfa (aktywowanego) na fiolkę (odpowiada 240 Kj.m./fiolkę).
1 Kj.m. odpowiada 1000 j.m. (jednostkom międzynarodowym).

Eptakog alfa (aktywowany) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIIa o masie cząsteczkowej ok. 50 000 Daltonów, wytwarzanym metodą inżynierii genetycznej w komórkach nerek noworodka chomika (komórki BHK).

Po odtworzeniu z użyciem rozpuszczalnika produkt zawiera 0,6 mg/ml eptakogu alfa (aktywowanego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

NovoSeven jest wskazany w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom w trakcie zabiegów chirurgicznych lub zabiegów inwazyjnych:

- u pacjentów z wrodzoną hemofilią z przeciwciałami skierowanymi przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII lub IX w mianie powyżej 5 jednostek Bethesda (BU),
- u pacjentów z wrodzoną hemofilią, ze spodziewaną silną reakcją w wywiadzie na czynnik VIII lub IX,
- u pacjentów z nabytą hemofilią,
- u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika VII,
- u pacjentów z trombastenią Glanzmanna z przeciwciałami przeciwko GP IIb-IIIa i (lub) HLA i z opornością na przetoczenie płytek krwi, obecnie lub w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii i (lub) skaz krwotocznych.

Dawkowanie

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora lub spodziewana ostra reakcja anamnesticzna

Dawka:

NovoSeven powinien być podany tak szybko, jak tylko dojdzie do krwawienia. Zalecana dawka początkowa podana w dożylnym bolusie wynosi 90 µg na kg masy ciała.

Dawka początkowa produktu NovoSeven może być powtórzona. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Dawkowanie u dzieci

Obecone doświadczenie kliniczne nie daje podstaw do ogólnego zróżnicowania dawkowania pomiędzy dziećmi a dorosłymi, jednakże dzieci mają większy średni klirens niż dorośli. Dlatego też, u dzieci może być konieczne zastosowanie większych dawek czynnika rVIIa niż u dorosłych, aby osiągnąć podobne stężenie czynnika w osoczu (patrz punkt 5.2).

Przerwy między wstrzyknięciami:

Początkowo, co 2-3 godziny do uzyskania hemostazy.

Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Przypadki łagodnego i umiarkowanego krwawienia (włączając leczenie w warunkach domowych):

Wczesne zastosowanie okazało się skuteczne w przypadku łagodnych do umiarkowanych krwawień do stawów, mięśni i w przypadku krwawień z błon śluzowych. W tych sytuacjach są możliwe do zastosowania dwa schematy dawkowania:

- 1) dwa do trzech wstrzyknięć dawki 90 µg na kg masy ciała podawanych w odstępach trzy godzinnych. Jeśli dalsze leczenie jest konieczne, zaleca się ponowne podawanie dawki 90 µg na kg masy ciała.
- 2) jedno pojedyncze wstrzyknięcie dawki 270 µg na kg masy ciała.

Czas trwania leczenia w warunkach domowych nie powinien przekroczyć 24 godzin.

Nie ma doświadczenia klinicznego w podawaniu pojedynczej dawki 270 µg na kg masy ciała u pacjentów w podeszłym wieku.

Przypadki nasilonego krwawienia:

Zalecana dawka początkowa wynosi 90 µg na kg masy ciała i może być podana w drodze do szpitala, gdzie zwykle pacjent jest leczony. Późniejsze dawkowanie różni się w zależności od typu i nasilenia krwawienia. Początkowo lek powinien być wstrzykiwany co dwie godziny, aż do uzyskania zauważalnej klinicznie poprawy. Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być przedłużone do 3 godzin przez następne 1-2 dni. Kolejne przerwy między wstrzykiwaniem leku mogą być stopniowo zwiększane i wynosić 4, 6, 8 lub 12 godzin przez niezbędny okres leczenia. Przypadki poważnych krwawień mogą być leczone przez 2-3 tygodnie, ale nie dłużej, chyba że jest to absolutnie konieczne.

Zabiegi inwazyjne/operacje chirurgiczne:

Dawka początkowa 90 µg na kg masy ciała powinna zostać wstrzyknięta bezpośrednio przed rozpoczęciem operacji. Dawka powinna zostać powtórzona po 2 godzinach, a następnie co 2-3 godziny przez pierwsze 24-48 godzin w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku poważniejszych operacji podawanie dawki powinno być kontynuowane w przerwach 2-4 godzinnych przez następne 6-7 dni. Odstępy między wstrzyknięciami można przedłużyć do 6-8 godzin w okresie następnych 2 tygodni leczenia. Pacjenci poddani poważniejszym operacjom chirurgicznym mogą być leczeni do 2-3 tygodni, aż do zagojenia się rany pooperacyjnej.

Nabyta hemofilia

Dawka i przerwy między dawkami

NovoSeven powinien być podany najszybciej jak to jest możliwe po rozpoczęciu epizodu krwawienia. Zalecana dawka początkowa, po podaniu dożylnym we wlewie, wynosi 90 µg na kg masy ciała. Rozpoczynając od dawki początkowej NovoSeven, kolejne wstrzyknięcia mogą być podawane w razie potrzeby. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Początkowo przerwy pomiędzy dawkami powinny wynosić 2-3 godziny. Po osiągnięciu hemostazy przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Niedobór czynnika VII

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecany zakres dawek w leczeniu epizodów krwawień i w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 15-30 µg na kg masy ciała, co 4-6 godzin, aż do uzyskania hemostazy. Dawka jak i częstotliwość jej podania powinna być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta.

Trombastenia Glanzmanna

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecana dawka w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 90 µg (zakres 80-120 µg) na kg masy ciała w przerwach 2 godzinnych (1,5-2,5 godziny). Co najmniej trzy dawki powinny być podane w celu uzyskania hemostazy. Zalecaną drogą podania jest wstrzyknięcie w bolusie z uwagi na mogący pojawić się brak skuteczności w przypadku ciągłego wlewu.

Dla tych pacjentów, którzy nie wykazują oporności, przetoczenie płytek krwi jest leczeniem pierwszego rzutu w przypadku trombastenii Glanzmanna.

Sposób stosowania

Roztwór należy odtworzyć zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 6.6 i stosować w dożylnym bolusie trwającym 2-5 minut.

Monitorowanie leczenia – testy laboratoryjne

Nie ma wymagań dotyczących monitorowania leczenia produktem NovoSeven. Nasilenie krwawienia i odpowiedź kliniczna na podanie NovoSeven wyznaczają wielkość zapotrzebowania na lek.

Po zastosowaniu produktu NovoSeven czas protrombinowy (PT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) ulegają skróceniu, jakkolwiek nie wykazano zależności pomiędzy PT i APTT, a kliniczną skutecznością produktu NovoSeven.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych lub białko myszy, chomika albo bydła.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W warunkach patologicznych, kiedy ekspresja czynnika tkankowego może być bardziej nasiloną niż zwykle, istnieje ryzyko wystąpienia przypadków zakrzepicy lub rozwoju rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), związanego z leczeniem produktem NovoSeven.

Może to dotyczyć pacjentów z zaawansowaną miażdżycą, po wypadkach komunikacyjnych, z posocznicą lub DIC. Z powodu ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo–zakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu NovoSeven u pacjentów chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie, u pacjentów z chorobą wątroby, po operacjach chirurgicznych, u noworodków lub u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń zatorowo–zakrzepowych lub rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego. W każdym z tych przypadków należy dokładnie rozważyć korzyści ze stosowania produktu NovoSeven oraz związane z nim ryzyko wystąpienia tych powikłań.

U pacjentów leczonych produktem istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na białka (białka osocza chomika i bydła), ponieważ rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa NovoSeven może zawierać śladowe ilości mysich IgG, bydłych IgG, oraz innych białek. W takich przypadkach należy

rozważyć leczenie produktami przeciwhistaminowymi podawanymi dożylnie.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub reakcji typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać leczenie. W przypadku wstrząsu, należy rozpocząć standardowe leczenie. Należy poinformować pacjenta o wczesnych objawach nadwrażliwości. Jeśli takie objawy się pojawiają, pacjent powinien natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem.

W przypadku silnych krwawień lek należy stosować w szpitalu, najlepiej specjalizującym się w leczeniu chorych na hemofilię z inhibitorem czynnika krzepnięcia VIII lub IX, lub, jeśli nie jest to możliwe, w ścisłej współpracy z lekarzem specjalizującym się w leczeniu hemofilii.

Jeżeli krwawienie nie ustaje, należy rozpocząć leczenie w warunkach szpitalnych. Pacjenci lub opiekunowie powinni natychmiast zgłosić wszystkie przypadki użycia produktu NovoSeven do lekarza lub do nadzorującego szpitala.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII zakres czasu protrombinowego i aktywność czynnika krzepnięcia VII przed i po zastosowaniu produktu NovoSeven, powinien być monitorowany. W przypadku pacjentów, u których aktywność czynnika VIIa nie osiąga oczekiwanej wartości, lub gdy krwawienie nie jest kontrolowane po podaniu zalecanych dawek, można podejrzewać, że zachodzi tworzenie się przeciwciał u pacjentów i powinna być przeprowadzona ich analiza. U pacjentów z niedoborem czynnika VII, którym podczas zabiegów chirurgicznych podawano produkt NovoSeven stwierdzono zakrzepicę, natomiast nieznane jest ryzyko zakrzepicy u pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko potencjalnych interakcji pomiędzy produktem NovoSeven a koncentratami czynników krzepnięcia nie jest znane. Należy unikać jednoczesnego stosowania koncentratu kompleksu protrombiny, aktywowanego lub nieaktywowanego.

Leki antyfibrynolityczne mogą prowadzić do zmniejszenia utraty krwi u pacjentów chorych na hemofilię poddawanych zabiegom operacyjnym, w szczególności zabiegom ortopedycznym i zabiegom w miejscach o nasilonej aktywności fibrynolitycznej, jak np. jama ustna. Dane na temat równoczesnego leczenia pacjentów lekami antyfibrynolitycznymi i produktem NovoSeven są ograniczone.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Zapobiegawczo zaleca się unikania stosowania produktu NovoSeven podczas ciąży. U niewielkiej liczby kobiet w ciąży, u których zgodnie ze wskazaniem zastosowano NovoSeven nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu czynnika rVIIa na ciążę lub stan zdrowia płodu/novorodka. W chwili obecnej brak innych danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, na płodowy rozwój embrionalny, poród lub rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Nie wiadomo czy czynnik rVIIa jest wydzielany z pokarmem. Wydzielanie czynnika rVIIa do mleka nie było badane na zwierzętach. Decyzja o kontynuacji/dyskontynuacji karmienia piersią lub kontynuacji/dyskontynuacji leczenia produktem NovoSeven powinna być podjęta po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia produktem NovoSeven dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość zarówno ciężkich jak i innych nieciężkich zdarzeń niepożądanych jest przedstawiona układami narządowymi w tabeli poniżej.

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe i korelujące wyniki laboratoryjne, włączając zwiększone stężenie D-dimerów i zmniejszone stężenie AT, (patrz punkt 4.4) – Koagulopatia.
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Nadwrażliwość, (patrz punkt 4.3 i 4.4)
Częstość nieznana	– Reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Bóle głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Przypadki zakrzepicy tętniczej: (niedokrwienie mięśnia sercowego, niedokrwienie mózgowe, zawał mózgu, zamknięcie tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu, zakrzepica tętnicy nerkowej, niedokrwienie obwodowe, obwodowa zakrzepica tętnic, niedokrwienie jelit). – Dławica piersiowa
Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Przypadki zakrzepicy żyłnej: (zakrzepica żył głębokich, zakrzepica w miejscu podania i.v., zatorowość płucna, zakrzepowo-zatorowe epizody wątrobowe włączając zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żyły wątrobowej, zakrzepowe zapalenie żył, powierzchniowe zakrzepowe zapalenie żył i niedokrwienie jelit).
Częstość nieznana	– Zakrzepica wewnątrzsercowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Nudności
<i>Zaburzenia skórne i podskórne</i>	

Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Wysypka (włączając alergiczne zapalenie skóry i rumień) – Świąd i pokrzywka
Częstość nieznana	– Zaczerwienie – Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie* – Gorączka
Rzadko ($\geq$ 1/10 000, < 1/1 000)	– Reakcja w miejscu wstrzyknięcia w tym ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Wzrost ilości produktów degradacji fibryny – Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy – alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej i protrombiny.
W obrębie każdego zgrupowania częstości, objawy niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającego się nasilenia tych objawów. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu (tzn. nie z badań klinicznych) są przedstawione z częstością nieznana.	

*Odnotowano brak skuteczności (zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie). Istotne jest by schemat dawkowania produktu NovoSeven był zgodny z zaleceniami dawkowania przedstawionymi w punkcie 4.2.

Pacjenci z nabytą hemofilią

Badania kliniczne przeprowadzone z udziałem 61 pacjentów z hemofilią nabytą, w których przeanalizowano 100 epizodów leczenia wykazały, iż pewne zdarzenia niepożądane są częstsze u tych pacjentów (1% - w odniesieniu do epizodów leczenia): przypadki zakrzepicy tętniczej (niedrożność tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu), przypadki zakrzepicy żyłnej (zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich), dławica piersiowa, nudności, gorączka, rumień i badanie przyczyn zwiększonego stężenia produktów rozkładu fibryny.

Wytwarzanie przeciwciał o działaniu hamującym

Nie odnotowano przypadków wystąpienia przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven czy czynnikowi VII u pacjentów z hemofilią A lub B. W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z niedoborem czynnika krzepnięcia VII zaobserwowano rozwój przeciwciał o działaniu hamującym przeciwko produktowi NovoSeven.

Powstawanie przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII jest jedynym zdarzeniem niepożądanym zareportowanym w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (częstość: częste ($\geq$ 1/100 do < 1/10)). W niektórych przypadkach, wykazano działanie hamujące przeciwciał *in vitro*. Do czynników ryzyka mogących wpływać na rozwój przeciwciał zalicza się wcześniejsze leczenie osoczem ludzkim lub czynnikiem VII pochodzącym z osocza ludzkiego, ciężką mutację genu czynnika VII i przedawkowanie produktu NovoSeven. Pacjenci z niedoborem czynnika VII powinni być monitorowani na obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VII, (patrz punkt 4.4).

Przypadki zakrzepicy

W przypadku stosowania u pacjentów produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami, przypadki zakrzepicy tętniczej są częste ($> 1/100$ do $< 1/10$). Większe ryzyko wystąpienia niepożądanych przypadków zakrzepicy tętniczej (patrz tabela: Zaburzenia naczyniowe) (5,6 % u pacjentów leczonych produktem NovoSeven w porównaniu do 3 % u pacjentów z grupy placebo) wykazano w metaanalizie zbiorczych danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą placebo, prowadzonych poza zarejestrowanymi wskazaniami. Badania te były prowadzone w różnych warunkach klinicznych, każde z nich dotyczyło pacjenta o odmiennej charakterystyce i stąd wynikają różnice w profilach ryzyka.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami nie zostały oszacowane, dlatego produkt NovoSeven nie powinien być tam stosowany.

Przypadki zakrzepicy mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczne poziomy dawek produktu NovoSeven nie były przedmiotem badań klinicznych.

U pacjentów z hemofilią przez okres 13 lat zaobserwowano 3 przypadki przedawkowania. Jedynym powikłaniem powiązanym z przedawkowaniem był lekki przejściowy wzrost ciśnienia krwi u 16-letniego pacjenta, który otrzymał 24 mg czynnika rVIIa zamiast 5,5 mg.

Nie zaobserwowano przypadków przedawkowania u pacjentów z hemofilią nabytą lub trombastenią Glanzmanna.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII, u których rekomendowana dawka czynnika rVIIa wynosi 15-30 µg/kg jeden epizod przedawkowania został powiązany z powikłaniem zakrzepowym (udar potyliczny). Wystąpił on u pacjenta płci męskiej w podeszłym wieku (>80 lat) po zastosowaniu 10-20 krotnie większej dawki od zalecanej. Dodatkowo u jednego pacjenta z niedoborem czynnika VII rozwój przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII został powiązany z przedawkowaniem

Zalecane dawkowanie nie powinno być świadomie zwiększane powyżej zalecanych dawek, z powodu braku informacji o dodatkowym ryzyku, które może ponieść pacjent.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: B02B D08

NovoSeven zawiera aktywowany rekombinowany czynnik krzepnięcia VII. Mechanizm działania polega na przyłączaniu się czynnika VIIa do odsłoniętego czynnika tkankowego. Kompleks ten bezpośrednio aktywuje czynnik IX w IXa i X w Xa, prowadząc na wstępie do zamiany niewielkich ilości protrombiny w trombinę. Trombina prowadzi do aktywacji płytek krwi i czynników V i VIII w miejscu uszkodzenia i do powstania skrzepliny poprzez przejście fibrynogenu w fibrynę. Dawki farmakologiczne produktu NovoSeven bezpośrednio aktywują czynnik X na powierzchni aktywowanych płytek krwi w miejscu uszkodzenia niezależnie od czynnika tkankowego. Skutkuje to zmianą protrombiny w duże ilości trombiny niezależnie od czynnika tkankowego. W związku z powyższym, efekt farmakodynamiczny czynnika VIIa prowadzi do zwiększonego miejscowego tworzenia czynnika Xa, trombiny i fibryny.

Istnieje teoretycznie możliwość pobudzenia całego układu krzepnięcia u pacjentów ze

współistniejącymi chorobami predysponującymi do wystąpienia DIC, czego nie można całkowicie wykluczyć.

W badaniu obserwacyjnym (F7HAEM-3578) obejmującym pacjentów z niedoborem czynnika VII zaobserwowano przypadki zakrzepicy u 3 z 91 pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Osoby zdrowe

Właściwości farmakokinetyczne produktu NovoSeven badano analizując krzepnięcie po podaniu czynnika VII w schemacie wzrastających dawek u 35 pacjentów należących do rasy białej i żółtej. Badani zostali podzieleni na dwie grupy: pod względem płci i przynależności etnicznej oraz zastosowanej dawki 40, 80 i 160 µg na kg masy ciała i (lub) placebo (łącznie 3 dawki). Uzyskane profile farmakokinetyczne wskazywały na proporcjonalność dawek. Farmakokinetyka była zbliżona w grupach podzielonych pod względem płci i przynależności etnicznej. W uzyskanych wynikach zaobserwowano, że objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła od 130 do 165 ml/kg mc., średni klirens wyniósł od 33,3 do 37,2 ml/h×kg, średni końcowy okres półtrwania wyniósł od 3,9 do 6,0 godziny.

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora

Właściwości farmakokinetyczne produktu NovoSeven oceniano z wykorzystaniem testu czynnika VIIa u 12 dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) i 5 dorosłych, u których nie występowały krwawienia. Proporcjonalność dawek została wykazana u dzieci dla poddanych ocenie dawek 90 i 180 µg na kg masy ciała, co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi wnioskami, dotyczącymi mniejszych dawek (17,5 – 70 µg/kg czynnika rVIIa). Średni klirens był w przybliżeniu o 50% większy u dzieci w porównaniu do dorosłych (odpowiednio 78 i 53 ml/h×kg), podczas gdy średni końcowy okres półtrwania wyniósł 2,3 godziny w obu badanych grupach. Średnia objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła 196 ml/kg u dzieci oraz 159 ml/kg u dorosłych. Biorąc pod uwagę, że na klirens ma wpływ wiek pacjentów, u pacjentów młodszych można spodziewać się zwiększenia klirensu o ponad 50%.

Niedobór czynnika VII

Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy farmakokinetyką pojedynczych dawek 15 i 30 µg na kg masy ciała w stosunku do parametrów niezależnych od dawki: klirens całkowity (70,8-79,1 ml/h×kg), objętość dystrybucji w stanie równowagi (280-290 ml/kg), średni czas obecności (3,75-3,80 h) i okres półtrwania (2,82-3,11 h). Średni odzysk w osoczu *in vivo* wynosił ok. 20%.

Trombastenia Glanzmanna

Farmakokinetyka produktu NovoSeven u pacjentów z trombastenią Glanzmanna nie była badana, ale wydaje się być podobna do farmakokinetyki u pacjentów z hemofilią A i B.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wszystkie dane z badań nieklinicznych dotyczące bezpieczeństwa były związane z działaniem farmakologicznym produktu NovoSeven.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu chlorek,

Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyloglicyna,
Polisorbat 80,
Mannitol,
Kwas solny (do dostosowania pH),
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu NovoSeven nie wolno mieszać z płynami do wlewów ani stosować we wlewie kroplowym.

6.3 Okres trwałości

Okres trwałości produktu przeznaczonego do sprzedaży wynosi 3 lata.

Roztwór po odtworzeniu wykazuje stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, czas i warunki przechowywania przed kolejnym użyciem są odpowiedzialnością użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C chyba, że odtworzenie roztworu odbyło się w kontrolowanych, aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

- NovoSeven przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
- W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
- Nie zamrażać z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikiem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z proszkiem NovoSeven

Szklane, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej i przykrytym aluminiowym kapslem.

Zamknięte fiolki są wyposażone w dające się usunąć jednorazowe kapsle, wykonane z polipropylenu.

Fiolki z rozpuszczalnikiem

Szklane, zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej, pokrytym teflonem i przykrytym aluminiowym kapslem.

Zamknięte fiolki są wyposażone w dające się usunąć jednorazowe kapsle, wykonane z polipropylenu.

Strzykawka do odtwarzania i podawania roztworu

Jałowa strzykawka jednorazowego użytku wykonana z polipropylenu.

Opakowanie produktu NovoSeven zawiera:

- 1 fiolkę (12 ml) z białym proszkiem (NovoSeven) do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 fiolkę (12 ml) z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań) do odtworzenia roztworu,
- 1 jałowy łącznik do odtworzenia roztworu,
- 1 jałową strzykawkę jednorazowego użytku do odtworzenia i podania roztworu,
- 1 jałowy zestaw do wlewu,
- 2 waciki nasączone alkoholem do oczyszczania gumowych korków fiolek,
- ulotkę dla pacjenta wraz z instrukcją użytkowania.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Odtworzenie roztworu

- Doprowadzić fiolki z proszkiem NovoSeven i wodą do temperatury pokojowej, (ale nie wyższej niż 37°C) trzymając fiolki w dłoniach. Usunąć plastikowe kapsle ochronne z obu fiolek. Jeśli kapsle są uszkodzone lub ich nie ma, nie należy używać fiolek. Przetrzeć korki wacikami nasączonymi alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia.
- Zdjąć ochronną papierową osłonkę z łącznika fiolek bez wyjmowania go z ochronnej osłonki. Przymocować łącznik do fiolki z rozpuszczalnikiem. Uważać, aby nie dotknąć przekłuwacza łącznika.
Po przymocowaniu, zdjąć ochronną osłonkę z łącznika fiolek.
- Odciągnąć tłok na objętość równą objętości rozpuszczalnika w fiolce z rozpuszczalnikiem, nabrać powietrze do strzykawki (ml odpowiadają cm^3 na strzykawce).
- Przykręcić strzykawkę do łącznika fiolek przymocowanego do fiolki z rozpuszczalnikiem. Wstrzyknąć powietrze do fiolki, wciskając tłok do momentu, aż będzie wyczuwalny wyraźny opór.
- Trzymając fiolkę do góry dnem, odciągnąć tłok i nabrać całą objętość wody do strzykawki.
- Usunąć pustą fiolkę z wodą, przechylając strzykawkę razem z łącznikiem w celu zdjęcia ich z pustej fiolki.
- Nałożyć łącznik z przymocowaną przez cały czas strzykawką na fiolkę z proszkiem. Trzymać strzykawkę nieznacznie pochyloną z fiolką skierowaną w dół. Powoli wciskać tłok, aby wstrzyknąć wodę do fiolki z proszkiem. Upewnić się, że strumień płynu nie jest skierowany bezpośrednio na proszek NovoSeven, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.
- Delikatnie obracać fiolkę do momentu aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.

Odtworzony roztwór NovoSeven jest bezbarwny i przed podaniem należy go obejrzyć, sprawdzając czy nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń lub nie zmienił barwy.

Strzykawka jednorazowego użytku dołączona do opakowania wykazuje zgodność z odtworzonym produktem, ale **nie** przechowywać odtworzonego produktu NovoSeven w plastikowych strzykawkach.

Zaleca się zastosować NovoSeven natychmiast po odtworzeniu.

Podanie produktu

- Przed obróceniem strzykawki do góry dnem upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty (może on być wypchnięty przez powietrze pod ciśnieniem znajdujące się w strzykawce). Trzymając strzykawkę z fiolką do góry dnem, odciągnąć tłok, aby nabrać całą objętość roztworu do strzykawki.
- Odkręcić łącznik razem z opróżnioną fiolką.
- NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Wybrać odpowiednie miejsce i powoli wstrzykiwać NovoSeven do żyły od 2 do 5 minut, nie wyjmując igły z miejsca wstrzykiwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 23 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 1 mg (50 Kj.m.) - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

NovoSeven jest dostępny jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierający 1 mg eptakogu alfa (aktywowanego) na fiolkę (odpowiada 50 Kj.m./fiolkę). 1 Kj.m. odpowiada 1000 j.m. (jednostkom międzynarodowym).

Eptakog alfa (aktywowany) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIIa (rFVIIa) o masie cząsteczkowej ok. 50 000 Daltonów, wytwarzanym w komórkach nerek noworodka chomika (komórki BHK) w wyniku rekombinacji genetycznej.

Po odtworzeniu z użyciem rozpuszczalnika produkt zawiera 1 mg/ml eptakogu alfa (aktywowanego) i 10 mg/ml sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały liofilizowany proszek. Rozpuszczalnik: bezbarwny roztwór. pH odtworzonego roztworu zbliżone jest do 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

NovoSeven jest wskazany w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom w trakcie zabiegów chirurgicznych lub zabiegów inwazyjnych:

- u pacjentów z wrodzoną hemofilią z przeciwciałami skierowanymi przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII lub IX w mianie powyżej 5 jednostek Bethesda (BU),
- u pacjentów z wrodzoną hemofilią, ze spodziewaną silną reakcją anamnestyczną na czynnik VIII lub IX,
- u pacjentów z nabytą hemofilią,
- u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika VII,
- u pacjentów z trombastenią Glanzmanna z przeciwciałami przeciwko GP IIb-IIIa i (lub) HLA i z opornością na przetoczenie płytek krwi, obecnie lub w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii i/lub skaz krwotocznych.

Dawkowanie

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora lub spodziewana ostra reakcja anamnestyczna

Dawka

NovoSeven powinien być podany tak szybko, jak tylko dojdzie do krwawienia. Zalecana dawka początkowa podana w dożylnym bolusie wynosi 90 µg na kg masy ciała.

Dawka początkowa produktu NovoSeven może być powtórzona. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Dawkowanie u dzieci

Obecne doświadczenie kliniczne nie daje podstaw do ogólnego zróżnicowania dawkowania pomiędzy dziećmi a dorosłymi, jednakże dzieci mają większy średni klirens niż dorośli. Dlatego też, u dzieci może być konieczne zastosowanie większych dawek czynnika rVIIa, niż u dorosłych, aby osiągnąć podobne stężenie czynnika w osoczu (patrz punkt 5.2).

Przerwy pomiędzy wstrzyknięciami

Początkowo, co 2-3 godziny do uzyskania hemostazy.

Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Przypadki łagodnego i umiarkowanego krwawienia (włączając leczenie w warunkach domowych)

Wczesne zastosowanie okazało się skuteczne w przypadku łagodnych do umiarkowanych krwawień do stawów, mięśni i w przypadku krwawień z błon śluzowych. W tych sytuacjach są możliwe do zastosowania dwa schematy dawkowania:

- 1) dwa do trzech wstrzyknięć dawki 90 µg na kg masy ciała podawanych w odstępach trzy godzinnych. Jeśli dalsze leczenie jest konieczne, zaleca się ponowne podawanie dawki 90 µg na kg masy ciała.
- 2) jedno pojedyncze wstrzyknięcie dawki 270 µg na kg masy ciała.

Czas trwania leczenia w warunkach domowych nie powinien przekroczyć 24 godzin.

Nie ma doświadczenia klinicznego w podawaniu pojedynczej dawki 270 µg na kg masy ciała u pacjentów w podeszłym wieku.

Przypadki nasilonego krwawienia

Zalecana dawka początkowa wynosi 90 µg na kg masy ciała i może być podana w drodze do szpitala, gdzie zwykle pacjent jest leczony. Późniejsze dawkowanie różni się w zależności od typu i nasilenia krwawienia. Początkowo lek powinien być wstrzykiwany co dwie godziny, aż do uzyskania zauważalnej klinicznie poprawy. Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być przedłużone do 3 godzin przez następne 1-2 dni. Kolejne przerwy między wstrzykiwaniem leku mogą być stopniowo zwiększane i wynosić 4, 6, 8 lub 12 godzin przez niezbędny okres leczenia. Przypadki poważnych krwawień mogą być leczone przez 2-3 tygodnie, ale nie dłużej, chyba że jest to absolutnie konieczne.

Zabiegi inwazyjne/operacje chirurgiczne

Dawka początkowa 90 µg na kg masy ciała powinna zostać wstrzyknięta bezpośrednio przed rozpoczęciem operacji. Dawka powinna zostać powtórzona po 2 godzinach, a następnie co 2-3 godziny przez pierwsze 24-48 godzin w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku poważniejszych operacji podawanie dawki powinno być kontynuowane w przerwach 2-4 godzinnych przez następne 6-7 dni. Odstępy między wstrzyknięciami można przedłużyć do 6-8 godzin w okresie następnych 2 tygodni leczenia. Pacjenci poddani poważniejszym operacjom chirurgicznym mogą być leczeni do 2-3 tygodni, aż do zagojenia się rany pooperacyjnej.

Nabyta hemofilia

Dawka i przerwy między dawkami

NovoSeven powinien być podany najszybciej jak to jest możliwe po rozpoczęciu epizodu krwawienia. Zalecana dawka początkowa, po podaniu dożylnym we wlewie, wynosi 90 µg na kg masy ciała. Rozpoczynając od dawki początkowej NovoSeven, kolejne wstrzyknięcia mogą być podawane w razie potrzeby. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od

przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych. Początkowo przerwy pomiędzy dawkami powinny wynosić 2-3 godziny. Po osiągnięciu hemostazy, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Niedobór czynnika VII

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecany zakres dawek w leczeniu epizodów krwawień i w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 15-30 µg na kg masy ciała, co 4-6 godzin, aż do uzyskania hemostazy. Dawka jak i częstotliwość jej podania powinna być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta.

Trombastenia Glanzmanna

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecana dawka w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 90 µg (zakres 80-120 µg) na kg masy ciała w przerwach 2 godzinnych (1,5-2,5 godziny). Co najmniej trzy dawki powinny być podane w celu uzyskania hemostazy. Zalecaną drogą podania jest wstrzyknięcie w bolusie z uwagi na mogący pojawić się brak skuteczności w przypadku ciągłego wlewu.

Dla tych pacjentów, którzy nie wykazują oporności, przetoczenie płytek krwi jest leczeniem pierwszego rzutu w przypadku trombastenii Glanzmanna.

Sposób stosowania

Roztwór należy odtworzyć zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 6.6 i stosować w dożylnym bolusie trwającym 2-5 minut.

Monitorowanie leczenia – testy laboratoryjne

Nie ma specjalnych wymagań, co do monitorowania leczenia produktem NovoSeven. Nasilenie krwawienia i odpowiedź kliniczna na podanie NovoSeven wyznaczają wielkość zapotrzebowania na lek.

Po zastosowaniu rFVIIa czas protrombinowy (PT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) ulegają skróceniu, jakkolwiek nie wykazano zależności pomiędzy PT i APTT a kliniczną skutecznością rFVIIa.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych lub białko myszy, chomika albo bydła.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W warunkach patologicznych, kiedy ekspresja czynnika tkankowego może być bardziej nasiloną niż zwykle, istnieje ryzyko wystąpienia przypadków zakrzepicy lub rozwoju rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), związanego z leczeniem produktem NovoSeven.

Może to dotyczyć pacjentów z zaawansowaną miażdżycą, po wypadkach komunikacyjnych, z posocznicą lub DIC. Z powodu ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo–zakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu NovoSeven u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie, u pacjentów z chorobą wątroby, po operacjach chirurgicznych, u noworodków lub u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń zatorowo–zakrzepowych lub rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego. W każdym z tych przypadków należy dokładnie rozważyć korzyści

ze stosowania produktu NovoSeven oraz związane z nim ryzyko wystąpienia tych powikłań.

U pacjentów leczonych produktem istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na białka (białka osocza chomika i bydła), ponieważ rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa NovoSeven może zawierać śladowe ilości mysich IgG, bydlęcych IgG, oraz innych białek. W takich przypadkach należy rozważyć leczenie produktami przeciwhistaminowymi podawanymi dożylnie.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub reakcji typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać leczenie. W przypadku wstrząsu, należy rozpocząć standardowe leczenie. Należy poinformować pacjenta o wczesnych objawach nadwrażliwości. Jeśli takie objawy się pojawiają, pacjent powinien natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem.

W przypadku silnych krwawień lek należy stosować w szpitalu, najlepiej specjalizującym się w leczeniu chorych na hemofilię z inhibitorem czynnika krzepnięcia VIII lub IX, lub, jeśli nie jest to możliwe, w ścisłej współpracy z lekarzem specjalizującym się w leczeniu hemofilii.

Jeżeli krwawienie nie ustaje, należy rozpocząć leczenie w warunkach szpitalnych. Pacjenci lub opiekunowie powinni natychmiast zgłosić wszystkie przypadki użycia produktu NovoSeven do lekarza lub do nadzorującego szpitala.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII zakres czasu protrombinowego i aktywność czynnika krzepnięcia VII przed i po zastosowaniu produktu NovoSeven, powinien być monitorowany. W przypadku pacjentów, u których aktywność czynnika VIIa nie osiąga oczekiwanej wartości, lub gdy krwawienie nie jest kontrolowane po podaniu zalecanych dawek, można podejrzewać, że zachodzi tworzenie się przeciwciał i powinna być przeprowadzona ich analiza. U pacjentów z niedoborem czynnika VII, którym podczas zabiegów chirurgicznych podawano produkt NovoSeven stwierdzono zakrzepicę, natomiast nieznane jest ryzyko zakrzepicy u pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko potencjalnych interakcji między produktem NovoSeven a koncentratami czynników krzepnięcia nie jest znane. Należy unikać jednoczesnego stosowania koncentratu kompleksu protrombiny, aktywowanego lub nieaktywowanego.

Leki antyfibrynolityczne mogą prowadzić do zmniejszenia utraty krwi u pacjentów chorych na hemofilię poddawanych zabiegom operacyjnym, w szczególności zabiegom ortopedycznym i zabiegom w miejscach o nasilonej aktywności fibrynolitycznej, jak np. jama ustna. Jakikolwiek dane na temat równoczesnego leczenia pacjentów lekami antyfibrynolitycznymi i rFVIIa są ograniczone.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Zapobiegawczo zaleca się unikania stosowania produktu NovoSeven podczas ciąży. U niewielkiej liczby kobiet w ciąży, u których zgodnie ze wskazaniem zastosowano NovoSeven nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu czynnika rVIIa na ciążę lub stan zdrowia płodu/norodka. W chwili obecnej brak innych danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, na płodowy rozwój embrionalny, poród lub rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Nie wiadomo czy czynnik rVIIa jest wydzielany z pokarmem. Wydzielanie czynnika rVIIa do mleka nie było badane na zwierzętach. Decyzja o kontynuacji/dyskontynuacji karmienia piersią lub kontynuacji/dyskontynuacji leczenia produktem NovoSeven powinna być podjęta po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia produktem NovoSeven dla kobiety

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość zarówno ciężkich jak i innych nieciężkich zdarzeń niepożądanych jest przedstawiona układami narządowymi w tabeli poniżej.

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe i korelujące wyniki laboratoryjne, włączając zwiększone stężenie D-dimerów i zmniejszone stężenie AT, (patrz punkt 4.4) – Koagulopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Nadwrażliwość, (patrz punkt 4.3 i 4.4)
Częstość nieznana	– Reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Bóle głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Przypadki zakrzepicy tętniczej: (niedokrwienie mięśnia sercowego, niedokrwienie mózgu, zawał mózgu, zamknięcie tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu, zakrzepica tętnicy nerkowej, niedokrwienie obwodowe, obwodowa zakrzepica tętnic, niedokrwienie jelit). – Dławica piersiowa
Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Przypadki zakrzepicy żylniej: (zakrzepica żył głębokich, zakrzepica w miejscu podania i.v., zatorowość płucna, zakrzepowo-zatorowe epizody wątrobowe włączając zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żyły wątrobowej, zakrzepowe zapalenie żył, powierzchniowe zakrzepowe zapalenie żył i niedokrwienie jelit).
Częstość nieznana	– Zakrzepica wewnątrzsercowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	

Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Nudności
Zaburzenia skórne i podskórne	
Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)	– Wysypka (włączając alergiczne zapalenie skóry i rumień) – Świąd i pokrzywka
Częstość nieznana	– Zaczerwienie – Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)	– Zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie* – Gorączka
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Reakcja w miejscu wstrzyknięcia w tym ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Wzrost ilości produktów degradacji fibryny – Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy – alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej i protrombiny.
W obrębie każdego zgrupowania częstości, objawy niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającego się nasilenia tych objawów. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu (tzn. nie z badań klinicznych) są przedstawione z częstością nieznana.	

*Odnotowano brak skuteczności (zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie). Istotne jest by schemat dawkowania produktu NovoSeven był zgodny z zaleceniami dawkowania przedstawionymi w punkcie 4.2.

Pacjenci z nabytą hemofilią

Badania kliniczne przeprowadzone z udziałem 61 pacjentów z hemofilią nabytą, w których przeanalizowano 100 epizodów leczenia wykazały, iż pewne zdarzenia niepożądane są częstsze u tych pacjentów (1% - w odniesieniu do epizodów leczenia): przypadki zakrzepicy tętniczej (niedrożność tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu), przypadki zakrzepicy żylniej (zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich), dławica piersiowa, nudności, gorączka, rumień i badanie przyczyn zwiększonego stężenia produktów rozkładu fibryny.

Wytwarzanie przeciwciał o działaniu hamującym

Nie odnotowano przypadków wystąpienia przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven czy czynnikowi VII u pacjentów z hemofilią A lub B. W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z niedoborem czynnika krzepnięcia VII zaobserwowano rozwój przeciwciał o działaniu hamującym przeciwko produktowi NovoSeven.

Powstawanie przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII jest jedynym zdarzeniem niepożądanym zareportowanym w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (częstość: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)).

W niektórych przypadkach, wykazano działanie hamujące przeciwciał *in vitro*. Do czynników ryzyka mogących wpływać na rozwój przeciwciał zalicza się wcześniejsze leczenie osoczem ludzkim lub czynnikiem VII pochodzącym z osocza ludzkiego, ciężką mutację genu czynnika VII i przedawkowanie produktu NovoSeven. Pacjenci z niedoborem czynnika VII powinni być monitorowani na obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VII, (patrz punkt 4.4).

Przypadki zakrzepicy

W przypadku stosowania u pacjentów produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami, przypadki zakrzepicy tętniczej są częste ($> 1/100$ do $< 1/10$). Większe ryzyko wystąpienia niepożądanych przypadków zakrzepicy tętniczej (patrz tabela: Zaburzenia naczyniowe) (5,6 % u pacjentów leczonych produktem NovoSeven w porównaniu do 3 % u pacjentów z grupy placebo) wykazano w metaanalizie zbiorczych danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą placebo, prowadzonych poza zarejestrowanymi wskazaniami. Badania te były prowadzone w różnych warunkach klinicznych, każde z nich dotyczyło pacjenta o odmiennej charakterystyce i stąd wynikają różnice w profilach ryzyka.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami nie zostały oszacowane, dlatego produkt NovoSeven nie powinien być tam stosowany.

Przypadki zakrzepicy mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczne poziomy dawek produktu NovoSeven nie były przedmiotem badań klinicznych.

U pacjentów z hemofilią przez okres 13 lat zaobserwowano 3 przypadki przedawkowania. Jedynym powikłaniem powiązanym z przedawkowaniem był lekki przejściowy wzrost ciśnienia krwi u 16-letniego pacjenta, który otrzymał 24 mg czynnika rVIIa zamiast 5,5 mg.

Nie zaobserwowano przypadków przedawkowania u pacjentów z hemofilią nabytą lub trombastenią Glanzmanna.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII, u których rekomendowana dawka czynnika rVIIa wynosi 15-30 µg/kg jeden epizod przedawkowania został powiązany z powikłaniem zakrzepowym (udar potyliczny). Wystąpił on u pacjenta płci męskiej w podeszłym wieku (>80 lat) po zastosowaniu 10-20 krotnie większej dawki od zalecanej. Dodatkowo u jednego pacjenta z niedoborem czynnika VII rozwój przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII został powiązany z przedawkowaniem

Zalecane dawkowanie nie powinno być świadomie zwiększane powyżej zalecanych dawek, z powodu braku informacji o dodatkowym ryzyku, które może ponieść pacjent.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: B02B D08

NovoSeven zawiera aktywowany rekombinowany czynnik krzepnięcia VII. Mechanizm działania polega na przyłączaniu się czynnika VIIa do odsłoniętego czynnika tkankowego. Kompleks ten bezpośrednio aktywuje czynnik IX w IXa i X w Xa, prowadząc na wstępie do zamiany niewielkich ilości protrombiny w trombinę. Trombina prowadzi do aktywacji płytek krwi i czynników V i VIII w miejscu uszkodzenia i do powstania skrzepiny poprzez przejście fibrynogenu w fibrynę. Dawki farmakologiczne produktu NovoSeven bezpośrednio aktywują czynnik X na powierzchni aktywowanych płytek krwi w miejscu uszkodzenia niezależnie od czynnika tkankowego. Skutkuje to

zmianą protrombiny w duże ilości trombiny niezależnie od czynnika tkankowego. W związku z powyższym, efekt farmakodynamiczny czynnika VIIa prowadzi do zwiększonego miejscowego tworzenia czynnika Xa, trombiny i fibryny.

Istnieje teoretycznie możliwość pobudzenia całego układu krzepnięcia u pacjentów ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do wystąpienia DIC, czego nie można całkowicie wykluczyć.

W badaniu obserwacyjnym (F7HAEM-3578) obejmującym pacjentów z niedoborem czynnika VII zaobserwowano przypadki zakrzepicy u 3 z 91 pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Osoby zdrowe

Właściwości farmakokinetyczne czynnika rVIIa badano analizując krzepnięcie po podaniu czynnika VIIa w schemacie wzrastających dawek u 35 pacjentów należących do rasy białej i żółtej. Badani zostali podzieleni na dwie grupy: pod względem płci i przynależności etnicznej oraz zastosowanej dawki 40, 80 i 160 µg na kg masy ciała i (lub) placebo (łącznie 3 dawki). Uzyskane profile farmakokinetyczne wskazywały na proporcjonalność dawek. Farmakokinetyka była zbliżona w grupach podzielonych pod względem płci i przynależności etnicznej. W uzyskanych wynikach zaobserwowano, że objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła od 130 do 165 ml/kg mc., średni klirens wyniósł od 33,3 do 37,2 ml/h×kg, średni końcowy okres półtrwania wyniósł od 3,9 do 6,0 godziny.

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora

Właściwości farmakokinetyczne czynnika rVIIa oceniano z wykorzystaniem oznaczenia czynnika VIIa u 12 dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) i 5 dorosłych, u których nie występowały krwawienia. Proporcjonalność dawek została wykazana u dzieci dla poddanych ocenie dawek 90 i 180 µg na kg masy ciała, co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi wnioskami, dotyczącymi mniejszych dawek (17,5 – 70 µg/kg czynnika rVIIa). Średni klirens był w przybliżeniu o 50% większy u dzieci w porównaniu do dorosłych (odpowiednio 78 i 53 ml/h×kg), podczas gdy średni końcowy okres półtrwania wyniósł 2,3 godziny w obu badanych grupach. Średnia objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła 196 ml/kg u dzieci oraz 159 ml/kg u dorosłych. Biorąc pod uwagę, że na klirens ma wpływ wiek pacjentów, u pacjentów młodszych można spodziewać się zwiększenia klirensu o ponad 50%.

Niedobór czynnika VII

Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy farmakokinetyką pojedynczych dawek czynnika rVIIa 15 i 30 µg na kg masy ciała w stosunku do parametrów niezależnych od dawki: klirens całkowity (70,8-79,1 ml/h×kg), objętość dystrybucji w stanie równowagi (280-290 ml/kg), średni czas obecności (3,75-3,80 h) i okres półtrwania (2,82-3,11 h). Średni odzysk w osoczu *in vivo* wynosił ok. 20%.

Trombastenia Glanzmanna

Farmakokinetyka produktu NovoSeven u pacjentów z trombastenią Glanzmanna nie była badana, ale wydaje się być podobna do farmakokinetyki u pacjentów z hemofilią A i B.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wszystkie dane z badań nieklinicznych dotyczące bezpieczeństwa były związane z działaniem farmakologicznym czynnika rVIIa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu chlorek,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyloglicyna,
Polisorbat 80,
Mannitol,
Sacharoza,
Metionina,
Kwas solny (do dostosowania pH),
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik

Histydyna,
Kwas solny (do dostosowania pH),
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH),
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu NovoSeven nie wolno mieszać z płynami do wlewów ani stosować we wlewie kroplowym.

6.3 Okres trwałości

Okres trwałości produktu przeznaczonego do sprzedaży wynosi:

3 lata, jeśli produkt jest przechowywany poniżej 25°C.

Roztwór po odtworzeniu wykazuje stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 6 godzin w temperaturze 25°C i 24 godziny w temperaturze 5°C.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, czas i warunki przechowywania przed kolejnym użyciem są odpowiedzialnością użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C chyba, że odtworzenie roztworu odbyło się w kontrolowanych, aseptycznych warunkach. Odtworzony roztwór należy przechowywać w fiolce.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

- Proszek i rozpuszczalnik przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
- Proszek i rozpuszczalnik chronić przed światłem.
- Nie zamrażać z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikiem/ampułko-strzykawki.
- Warunki przechowywania odtworzonego produktu leczniczego – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór produktu NovoSeven jest dostępny w fiolce lub w ampułko-strzykawce. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Opakowanie produktu NovoSeven zawiera:

- 1 fiolkę (2 ml) z białym proszkiem do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 fiolkę (2 ml) z rozpuszczalnikiem do odtworzenia roztworu.

lub

- 1 fiolkę (2 ml) z białym proszkiem do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 ampułko-strzykawkę (3 ml) z rozpuszczalnikiem do odtworzenia,
- 1 tłok strzykawki,
- 1 łącznik fiolki.

Fiolka: szklana fiolka typu I, zamknięta gumowym korkiem z chlorobutyłu, przykrytym aluminiowym kapslem. Zamknięta fiolka wyposażona jest w fabrycznie zabezpieczony jednorazowy kapsel, wykonany z polipropylenu.

Ampułko-strzykawka: cylinder strzykawki ze szkła typu I z polipropylenową zatyczką i gumowym tłokiem z bromobutyłu. Nasadka strzykawki wykonana z gumy bromobutyłowej i fabrycznie zabezpieczonego zamknięcia z polipropylenu.

Tłok strzykawki: wykonany z polipropylenu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Roztwór produktu NovoSeven jest dostępny w fiołce lub w ampułko-strzykawce. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie. Procedury postępowania dla obydwu opakowań przedstawiono poniżej.

Proszek i rozpuszczalnik w fiołce

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Odtworzenie roztworu

- Fiolki z proszkiem NovoSeven i rozpuszczalnikiem powinny mieć podczas odtwarzania temperaturę pokojową. Należy usunąć plastikowe kapsle ochronne z obu fiolek. Jeśli kapsle są uszkodzone lub ich nie ma, nie należy używać fiolek. Przetrzeć korki wacikami nasączonymi alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia. Należy używać strzykawki w odpowiednim rozmiarze i łącznika, igły (20 - 26G) lub innych odpowiednich wyrobów medycznych.
- Przymocować łącznik do fiolki z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia igły należy przykręcić ją do strzykawki.
- Odciągnąć tłok na objętość równą objętości rozpuszczalnika w fiołce z rozpuszczalnikiem (ml odpowiadają cm^3 na strzykawce), nabrać powietrze do strzykawki. Uważać, aby nie dotknąć przekłuwacza łącznika.
- Przykręcić strzykawkę do łącznika przymocowanego do fiolki z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia igły, należy wbić ją w gumowy korek na fiołce z rozpuszczalnikiem, wstrzyknąć powietrze do fiolki, wciskając tłok do momentu, aż będzie wyczuwalny wyraźny opór.
- Trzymać fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem. W przypadku użycia igły należy, upewnić się, że koniec igły zanurzony jest w rozpuszczalniku. Odciągnąć tłok i nabrać całą objętość rozpuszczalnika do strzykawki.
- Usunąć pustą fiolkę z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia łącznika, przechylić strzykawkę by odłączyć ją od fiolki.
- Dołączyć strzykawkę z łącznikiem lub igłą do fiolki z proszkiem. W przypadku użycia igły należy wbić ją w środek gumowego korka. Trzymać strzykawkę nieznacznie pochyloną

z fiolką skierowaną w dół. Powoli wciskać tłok, aby wstrzyknąć wodę do fiołki z proszkiem. Upewnić się, że strumień płynu nie jest skierowany bezpośrednio na proszek NovoSeven, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.

- Delikatnie obracać fiolkę do momentu, aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.

Odtworzony roztwór NovoSeven jest bezbarwny i przed podaniem należy sprawdzić czy nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń lub nie zmienił barwy.

Nie przechowywać odtworzonego produktu NovoSeven w plastikowych strzykawkach.

Zaleca się zastosować NovoSeven natychmiast po odtworzeniu.

Podanie produktu

- Przed obróceniem strzykawki do góry dnem upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty (może on być wypchnięty przez powietrze pod ciśnieniem znajdujące się w strzykawce). W przypadku użycia igły należy, upewnić się, że koniec igły zanurzony jest w rozpuszczalniku. Trzymając strzykawkę z fiolką do góry dnem, odciągnąć tłok, aby nabrać całą objętość roztworu do strzykawki.
- W przypadku użycia łącznika, należy go odkręcić wraz z pustą fiolką od strzykawki. W przypadku użycia igły, należy wyjąć ją z fiołki, założyć osłonkę, następnie odkręcić igłę od strzykawki.
- NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Należy wybrać odpowiednie miejsce i powoli wstrzykiwać NovoSeven do żyły od 2 do 5 minut, nie wyjmując igły z miejsca wstrzykiwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Proszek w fiołce i rozpuszczalnik w ampułko-strzykawce:

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Odtworzenie roztworu

- Fiolki z proszkiem NovoSeven i rozpuszczalnikiem w ampułko-strzykawce powinny mieć podczas odtwarzania temperaturę pokojową. Należy usunąć plastikowy kapsel z fiołki. Jeśli kapsel jest uszkodzony lub go nie ma, nie należy używać fiołki. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia na kilka sekund przed użyciem. Po zdezynfekowaniu nie dotykać gumowego korka.
- Usunąć ochronną nalepkę z łącznika fiołki. Nie wyjmować łącznika fiołki z ochronnej osłonki. Jeśli papierowa nalepka nie jest szczelna lub jest uszkodzona, nie używać łącznika fiołki. Obrócić ochronną osłonkę i przymocować łącznik fiołki do fiołki. Delikatnie ścisnąć ochronną osłonkę kciukiem i palcem wskazującym. Usunąć ochronną osłonkę z łącznika fiołki.
- Przykręcić tłok strzykawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara do tłoka wewnątrz ampułko-strzykawki do momentu wyczucia oporu. Usunąć nasadkę z ampułko-strzykawki, zginając ją do dołu do momentu pęknięcia perforacji. Nie dotykać końcówki strzykawki znajdującej się pod nasadką strzykawki. W przypadku, gdy nasadka strzykawki jest obluzowana lub jej nie ma, nie używać ampułko-strzykawki.
- Ampułko-strzykawkę dokładnie przykręcić do łącznika fiołki do momentu wyczucia oporu. Ampułko-strzykawkę trzymać w pozycji lekko pochylonej z fiolką skierowaną do dołu.

Wcisnąć tłok strzykawki, aby wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki. Przytrzymać tłok wciśnięty do oporu i delikatnie obracać fiolkę, aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się roztworu.

Jeśli wymagana jest większa dawka, należy powtórzyć procedurę z użyciem dodatkowych fiolek, ampułko-strzykawek i łączników fiolek.

NovoSeven po odtworzeniu jest bezbarwnym roztworem. Przed podaniem należy ocenić wzrokowo, czy nie zawiera stałych cząstek lub nie zmienił barwy.

NovoSeven należy podać natychmiast po odtworzeniu. Warunki przechowywania odtworzonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Podanie produktu

- Pozostawić tłok strzykawki wciśnięty do oporu. Obrócić strzykawkę z fiolką skierowaną do góry dnem. Zwolnić tłok i pozwolić mu na samoistne cofnięcie, dzięki czemu nastąpi pobranie roztworu do strzykawki. Delikatnie odciągnąć tłok strzykawki do dołu, aby pobrać wymieszany roztwór do strzykawki.
- Trzymając fiolkę do góry dnem, delikatnie popukać w strzykawkę, aby pęcherzyki powietrza znalazły się w górnej części strzykawki. Powoli nacisnąć tłok strzykawki, aby usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.

Jeśli potrzebna jest tylko część dawki, należy posłużyć się podziałką na strzykawce, aby pobrać odpowiednią objętość roztworu.

- Odkręcić łącznik fiolki.
- Produkt NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia i podać produkt NovoSeven w formie powolnego wstrzyknięcia dożylnego trwającego 2-5 minut, bez wyjmowania igły z miejsca wstrzyknięcia.

W bezpieczny sposób usunąć zużyte materiały. Wszelkie pozostałości produktu leczniczego lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/004
EU/1/96/006/XXX

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 23 lutego 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 2 mg (100 Kj.m.) - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

NovoSeven jest dostępny jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierający 2 mg eptakogu alfa (aktywowanego) na fiolkę (odpowiada 100 Kj.m./fiolkę).
1 Kj.m. odpowiada 1000 j.m. (jednostkom międzynarodowym).

Eptakog alfa (aktywowany) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIIa (rFVIIa) o masie cząsteczkowej ok. 50 000 Daltonów, wytwarzanym w komórkach nerek noworodka chomika (komórki BHK) w wyniku rekombinacji genetycznej.

Po odtworzeniu z użyciem rozpuszczalnika produkt zawiera 1 mg/ml eptakogu alfa (aktywowanego) i 10 mg/ml sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały liofilizowany proszek. Rozpuszczalnik: bezbarwny roztwór. pH odtworzonego roztworu zbliżone jest do 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

NovoSeven jest wskazany w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom w trakcie zabiegów chirurgicznych lub zabiegów inwazyjnych:

- u pacjentów z wrodzoną hemofilią z przeciwciałami skierowanymi przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII lub IX w mianie powyżej 5 jednostek Bethesda (BU),
- u pacjentów z wrodzoną hemofilią, ze spodziewaną silną reakcją w wywiadzie na czynnik VIII lub IX,
- u pacjentów z nabytą hemofilią,
- u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika VII,
- u pacjentów z trombastenią Glanzmanna z przeciwciałami przeciwko GP IIb-IIIa i (lub) HLA i z opornością na przetoczenie płytek krwi, obecnie lub w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii i/lub skaz krwotocznych.

Dawkowanie

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora lub spodziewana ostra reakcja anamnesticzna

Dawka

NovoSeven powinien być podany tak szybko, jak tylko dojdzie do krwawienia. Zalecana dawka początkowa podana w dożylnym bolusie wynosi 90 µg na kg masy ciała.

Dawka początkowa produktu NovoSeven może być powtórzona. Czas leczenia i przerwy między

wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Dawkowanie u dzieci

Obecone doświadczenie kliniczne nie daje podstaw do ogólnego zróżnicowania dawkowania pomiędzy dziećmi a dorosłymi, jednakże dzieci mają większy średni klirens niż dorośli. Dlatego też, u pacjentów pediatrycznych może być konieczne zastosowanie większych dawek czynnika rVIIa, niż u dorosłych, aby osiągnąć podobne stężenie czynnika w osoczu (patrz punkt 5.2).

Przerwy między wstrzyknięciami

Początkowo, co 2-3 godziny do uzyskania hemostazy.

Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin, tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Przypadki łagodnego i umiarkowanego krwawienia (włączając leczenie w warunkach domowych)

Wczesne zastosowanie okazało się skuteczne w przypadku łagodnych do umiarkowanych krwawień do stawów, mięśni i w przypadku krwawień z błon śluzowych. W tych sytuacjach są możliwe do zastosowania dwa schematy dawkowania:

- 1) dwa do trzech wstrzyknięć dawki 90 µg na kg masy ciała podawanych w odstępach trzy godzinnych. Jeśli dalsze leczenie jest konieczne, zaleca się ponowne podawanie dawki 90 µg na kg masy ciała.
- 2) jedno pojedyncze wstrzyknięcie dawki 270 µg na kg masy ciała.

Czas trwania leczenia w warunkach domowych nie powinien przekroczyć 24 godzin.

Nie ma doświadczenia klinicznego w podawaniu pojedynczej dawki 270 µg na kg masy ciała u pacjentów w podeszłym wieku.

Przypadki nasilonego krwawienia

Zalecana dawka początkowa wynosi 90 µg na kg masy ciała i może być podana w drodze do szpitala, gdzie zwykle pacjent jest leczony. Późniejsze dawkowanie różni się w zależności od typu i nasilenia krwawienia. Początkowo lek powinien być wstrzykiwany co dwie godziny, aż do uzyskania zauważalnej klinicznie poprawy. Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być przedłużone do 3 godzin przez następne 1-2 dni. Kolejne przerwy między wstrzykiwaniem leku mogą być stopniowo zwiększane i wynosić 4, 6, 8 lub 12 godzin przez niezbędny okres leczenia. Przypadki poważnych krwawień mogą być leczone przez 2-3 tygodnie, ale nie dłużej, chyba że jest to absolutnie konieczne.

Zabiegi inwazyjne/operacje chirurgiczne

Dawka początkowa 90 µg na kg masy ciała powinna zostać wstrzyknięta bezpośrednio przed rozpoczęciem operacji. Dawka powinna zostać powtórzona po 2 godzinach, a następnie co 2-3 godziny przez pierwsze 24-48 godzin w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku poważniejszych operacji podawanie dawki powinno być kontynuowane w przerwach 2-4 godzinnych przez następne 6-7 dni. Odstępy między wstrzyknięciami można przedłużyć do 6-8 godzin w okresie następnych 2 tygodni leczenia. Pacjenci poddani poważniejszym operacjom chirurgicznym mogą być leczeni do 2-3 tygodni, aż do zagojenia się rany pooperacyjnej.

Nabyta hemofilia

Dawka i przerwy między dawkami

NovoSeven powinien być podany najszybciej jak to jest możliwe po rozpoczęciu epizodu krwawienia. Zalecana dawka początkowa, po podaniu dożylnym we wlewie, wynosi 90 µg na kg masy ciała. Rozpoczynając od dawki początkowej NovoSeven, kolejne wstrzyknięcia mogą być podawane w razie potrzeby. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Początkowo przerwy pomiędzy dawkami powinny wynosić 2-3 godziny. Po osiągnięciu hemostazy, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Niedobór czynnika VII

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecany zakres dawek w leczeniu epizodów krwawień i w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 15-30 µg na kg masy ciała, co 4-6 godzin, aż do uzyskania hemostazy. Dawka jak i częstotliwość jej podania powinna być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta.

Trombastenia Glanzmanna

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecana dawka w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 90 µg (zakres 80-120 µg) na kg masy ciała w przerwach 2 godzinnych (1,5-2,5 godziny). Co najmniej trzy dawki powinny być podane w celu uzyskania hemostazy. Zalecaną drogą podania jest wstrzyknięcie w bolusie z uwagi na mogący pojawić się brak skuteczności w przypadku ciągłego wlewu.

Dla tych pacjentów, którzy nie wykazują oporności, przetoczenie płytek krwi jest leczeniem pierwszego rzutu w przypadku trombastenii Glanzmanna.

Sposób stosowania

Roztwór należy odtworzyć zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 6.6 i stosować w dożylnym bolusie trwającym 2-5 minut.

Monitorowanie leczenia – testy laboratoryjne

Nie ma wymagań dotyczących monitorowania leczenia produktem NovoSeven. Nasilenie krwawienia i odpowiedź kliniczna na podanie NovoSeven wyznaczają wielkość zapotrzebowania na lek.

Po zastosowaniu rFVIIa czas protrombinowy (PT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) ulegają skróceniu, jakkolwiek nie wykazano zależności pomiędzy PT i APTT a kliniczną skutecznością rFVIIa.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych lub białko myszy, chomika albo bydła.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W warunkach patologicznych, kiedy ekspresja czynnika tkankowego może być bardziej nasiloną niż zwykle, istnieje ryzyko wystąpienia przypadków zakrzepicy lub rozwoju rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), związanego z leczeniem produktem NovoSeven.

Może to dotyczyć pacjentów z zaawansowaną miażdżycą, po wypadkach komunikacyjnych, z posocznicą lub DIC. Z powodu ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo–zakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu NovoSeven u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie, u pacjentów z chorobą wątroby, po operacjach chirurgicznych, u noworodków lub u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń zatorowo–zakrzepowych lub rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego. W każdym z tych przypadków należy dokładnie rozważyć korzyści ze stosowania produktu NovoSeven oraz związane z nim ryzyko wystąpienia tych powikłań.

U pacjentów leczonych produktem istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na białka (białka osocza chomika i bydła), ponieważ rekombinowany czynnik krzepnięcia NovoSeven VIIa może zawierać śladowe ilości mysich IgG, bydlęcych IgG, oraz innych białek. W takich przypadkach należy rozważyć leczenie produktami przeciwhistaminowymi podawanymi dożylnie.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub reakcji typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać leczenie. W przypadku wstrząsu, należy rozpocząć standardowe leczenie. Należy poinformować pacjenta o wczesnych objawach nadwrażliwości. Jeśli takie objawy się pojawiają, pacjent powinien natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem.

W przypadku silnych krwawień lek należy stosować w szpitalu, najlepiej specjalizującym się w leczeniu chorych na hemofilię z inhibitorem czynnika krzepnięcia VIII lub IX, lub, jeśli nie jest to możliwe, w ścisłej współpracy z lekarzem specjalizującym się w leczeniu hemofilii.

Jeżeli krwawienie nie ustaje, należy rozpocząć leczenie w warunkach szpitalnych. Pacjenci lub opiekunowie powinni natychmiast zgłosić wszystkie przypadki użycia produktu NovoSeven do lekarza lub do nadzorującego szpitala.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII zakres czasu protrombinowego i aktywność czynnika krzepnięcia VII przed i po zastosowaniu produktu NovoSeven powinien być monitorowany. W przypadku pacjentów, u których aktywność czynnika VIIa nie osiąga oczekiwanej wartości, lub gdy krwawienie nie jest kontrolowane po podaniu zalecanych dawek, można podejrzewać, że zachodzi tworzenie się przeciwciał u pacjentów i powinna być przeprowadzona ich analiza. U pacjentów z niedoborem czynnika VII, którym podczas zabiegów chirurgicznych podawano produkt NovoSeven stwierdzono zakrzepicę, natomiast nieznane jest ryzyko zakrzepicy u pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko potencjalnych interakcji pomiędzy produktem NovoSeven a koncentratami czynników krzepnięcia nie jest znane. Należy unikać jednoczesnego stosowania koncentratu kompleksu protrombiny, aktywowanego lub nieaktywowanego.

Leki antyfibrynolityczne mogą prowadzić do zmniejszenia utraty krwi u pacjentów chorych na hemofilię poddawanych zabiegom operacyjnym, w szczególności zabiegom ortopedycznym i zabiegom w miejscach o nasilonej aktywności fibrynolitycznej, jak np. jama ustna. Jakkolwiek dane na temat równoczesnego leczenia pacjentów lekami antyfibrynolitycznymi i rFVIIa są ograniczone.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Zapobiegawczo zaleca się unikania stosowania produktu NovoSeven podczas ciąży. U niewielkiej liczby kobiet w ciąży, u których zgodnie ze wskazaniem zastosowano NovoSeven nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu czynnika rVIIa na ciążę lub stan zdrowia płodu/norodka. W chwili obecnej brak innych danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, na płodowy rozwój embrionalny, poród lub rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Nie wiadomo czy czynnik rVIIa jest wydzielany z pokarmem. Wydzielanie czynnika rVIIa do mleka nie było badane na zwierzętach. Decyzja o kontynuacji/dyskontynuacji karmienia piersią lub

kontynuacji/dyskontynuacji leczenia produktem NovoSeven powinna być podjęta po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia produktem NovoSeven dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość zarówno ciężkich jak i innych nieciężkich zdarzeń niepożądanych jest przedstawiona układami narządowymi w tabeli poniżej.

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe i korelujące wyniki laboratoryjne, włączając zwiększone stężenie D-dimerów i zmniejszone stężenie AT, (patrz punkt 4.4) – Koagulopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Nadwrażliwość, (patrz punkt 4.3 i 4.4)
Częstość nieznana	– Reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Bóle głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Przypadki zakrzepicy tętniczej: (niedokrwienie mięśnia sercowego, niedokrwienie mózgowe, zawał mózgu, zamknięcie tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu, zakrzepica tętnicy nerkowej, niedokrwienie obwodowe, obwodowa zakrzepica tętnic, niedokrwienie jelit). – Dławica piersiowa
Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Przypadki zakrzepicy żylniej: (zakrzepica żył głębokich, zakrzepica w miejscu podania i.v., zatorowość płucna, zakrzepowo-zatorowe epizody wątrobowe włączając zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żyły wątrobowej, zakrzepowe zapalenie żył, powierzchniowe zakrzepowe zapalenie żył i niedokrwienie jelit).
Częstość nieznana	– Zakrzepica wewnątrzsercowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	

Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Nudności
Zaburzenia skórne i podskórne	
Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)	– Wysypka (włączając alergiczne zapalenie skóry i rumień) – Świąd i pokrzywka
Częstość nieznana	– Zaczerwienie – Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)	– Zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie* – Gorączka
Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Reakcja w miejscu wstrzyknięcia w tym ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Wzrost ilości produktów degradacji fibryny – Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy – alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej i protrombiny.
W obrębie każdego zgrupowania częstości, objawy niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającego się nasilenia tych objawów. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu (tzn. nie z badań klinicznych) są przedstawione z częstością nieznana.	

*Odnotowano brak skuteczności (zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie). Istotne jest by schemat dawkowania produktu NovoSeven był zgodny z zaleceniami dawkowania przedstawionymi w punkcie 4.2.

Pacjenci z nabytą hemofilią

Badania kliniczne przeprowadzone z udziałem 61 pacjentów z hemofilią nabytą, w których przeanalizowano 100 epizodów leczenia wykazały, iż pewne zdarzenia niepożądane są częstsze u tych pacjentów (1% - w odniesieniu do epizodów leczenia): przypadki zakrzepicy tętniczej (niedrożność tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu), przypadki zakrzepicy żylniej (zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich), dławica piersiowa, nudności, gorączka, rumień i badanie przyczyn zwiększonego stężenia produktów rozkładu fibryny.

Wytwarzanie przeciwciał o działaniu hamującym

Nie odnotowano przypadków wystąpienia przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven czy czynnikowi VII u pacjentów z hemofilią A lub B. W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z niedoborem czynnika krzepnięcia VII zaobserwowano rozwój przeciwciał o działaniu hamującym przeciwko produktowi NovoSeven.

Powstawanie przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII jest jedynym zdarzeniem niepożądanym zareportowanym w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (częstość: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)). W niektórych przypadkach, wykazano działanie hamujące przeciwciał *in vitro*. Do czynników ryzyka

mogących wpływać na rozwój przeciwciał zalicza się wcześniejsze leczenie osoczem ludzkim lub czynnikiem VII pochodzącym z osocza ludzkiego, ciężką mutację genu czynnika VII i przedawkowanie produktu NovoSeven. Pacjenci z niedoborem czynnika VII powinni być monitorowani na obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VII, (patrz punkt 4.4).

Przypadki zakrzepicy

W przypadku stosowania u pacjentów produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami, przypadki zakrzepicy tętniczej są częste ($> 1/100$ do $< 1/10$). Większe ryzyko wystąpienia niepożądanych przypadków zakrzepicy tętniczej (patrz tabela: Zaburzenia naczyniowe) (5,6 % u pacjentów leczonych produktem NovoSeven w porównaniu do 3 % u pacjentów z grupy placebo) wykazano w metaanalizie zbiorczych danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą placebo, prowadzonych poza zarejestrowanymi wskazaniami. Badania te były prowadzone w różnych warunkach klinicznych, każde z nich dotyczyło pacjenta o odmiennej charakterystyce i stąd wynikają różnice w profilach ryzyka.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami nie zostały oszacowane, dlatego produkt NovoSeven nie powinien być tam stosowany.

Przypadki zakrzepicy mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczne poziomy dawek produktu NovoSeven nie były przedmiotem badań klinicznych.

U pacjentów z hemofilią przez okres 13 lat zaobserwowano 3 przypadki przedawkowania. Jedynym powikłaniem powiązanym z przedawkowaniem był lekki przejściowy wzrost ciśnienia krwi u 16-letniego pacjenta, który otrzymał 24 mg czynnika rVIIa zamiast 5,5 mg.

Nie zaobserwowano przypadków przedawkowania u pacjentów z hemofilią nabytą lub trombastenią Glanzmanna.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII, u których rekomendowana dawka czynnika rVIIa wynosi 15-30 µg/kg jeden epizod przedawkowania został powiązany z powikłaniem zakrzepowym (udar potyliczny). Wystąpił on u pacjenta płci męskiej w podeszłym wieku (>80 lat) po zastosowaniu 10-20 krotnie większej dawki od zalecanej. Dodatkowo u jednego pacjenta z niedoborem czynnika VII rozwój przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII został powiązany z przedawkowaniem

Zalecane dawkowanie nie powinno być świadomie zwiększane powyżej zalecanych dawek, z powodu braku informacji o dodatkowym ryzyku, które może ponieść pacjent.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: B02B D08

NovoSeven zawiera aktywowany rekombinowany czynnik krzepnięcia VII. Mechanizm działania polega na przyłączaniu się czynnika VIIa do odsłoniętego czynnika tkankowego. Kompleks ten bezpośrednio aktywuje czynnik IX w IXa i X w Xa, prowadząc na wstępie do zamiany niewielkich ilości protrombiny w trombinę. Trombina prowadzi do aktywacji płytek krwi i czynników V i VIII w miejscu uszkodzenia i do powstania skrzepiny poprzez przejście fibrynogenu w fibrynę. Dawki farmakologiczne produktu NovoSeven bezpośrednio aktywują czynnik X na powierzchni aktywowanych płytek krwi w miejscu uszkodzenia niezależnie od czynnika tkankowego. Skutkuje to zmianą protrombiny w duże ilości trombiny niezależnie od czynnika tkankowego. W związku

z powyższym, efekt farmakodynamiczny czynnika VIIa prowadzi do zwiększonego miejscowego tworzenia czynnika Xa, trombiny i fibryny.

Istnieje teoretycznie możliwość pobudzenia całego układu krzepnięcia u pacjentów ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do wystąpienia DIC, czego nie można całkowicie wykluczyć.

W badaniu obserwacyjnym (F7HAEM-3578) obejmującym pacjentów z niedoborem czynnika VII zaobserwowano przypadki zakrzepicy u 3 z 91 pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Osoby zdrowe

Właściwości farmakokinetyczne czynnika rVIIa badano analizując krzepnięcie po podaniu czynnika VIIa w schemacie wzrastających dawek u 35 pacjentów należących do rasy białej i żółtej. Badani zostali podzieleni na dwie grupy: pod względem płci i przynależności etnicznej oraz zastosowanej dawki 40, 80 i 160 µg na kg masy ciała i (lub) placebo (łącznie 3 dawki). Uzyskane profile farmakokinetyczne wskazywały na proporcjonalność dawek. Farmakokinetyka była zbliżona w grupach podzielonych pod względem płci i przynależności etnicznej. W uzyskanych wynikach zaobserwowano, że objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła od 130 do 165 ml/kg mc., średni klirens wyniósł od 33,3 do 37,2 ml/h×kg, średni końcowy okres półtrwania wyniósł od 3,9 do 6,0 godziny.

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora

Właściwości farmakokinetyczne czynnika rVIIa oceniano z wykorzystaniem oznaczenia czynnika VIIa u 12 dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) i 5 dorosłych, u których nie występowały krwawienia. Proporcjonalność dawek została wykazana u dzieci dla poddanych ocenie dawek 90 i 180 µg na kg masy ciała, co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi wnioskami, dotyczącymi mniejszych dawek (17,5 – 70 µg/kg czynnika rVIIa). Średni klirens był w przybliżeniu o 50% większy u dzieci w porównaniu do dorosłych (odpowiednio 78 i 53 ml/h×kg), podczas gdy średni końcowy okres półtrwania wyniósł 2,3 godziny w obu badanych grupach. Średnia objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła 196 ml/kg u dzieci oraz 159 ml/kg u dorosłych. Biorąc pod uwagę, że na klirens ma wpływ wiek pacjentów, u pacjentów młodszych można spodziewać się zwiększenia klirensu o ponad 50%.

Niedobór czynnika VII

Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy farmakokinetyką pojedynczych dawek czynnika rVIIa 15 i 30 µg na kg masy ciała w stosunku do parametrów niezależnych od dawki: klirens całkowity (70,8-79,1 ml/h×kg), objętość dystrybucji w stanie równowagi (280-290 ml/kg), średni czas obecności (3,75-3,80 h) i okres półtrwania (2,82-3,11 h). Średni odzysk w osoczu *in vivo* wynosił ok. 20%.

Trombastenia Glanzmanna

Farmakokinetyka produktu NovoSeven u pacjentów z trombastenią Glanzmanna nie była badana, ale wydaje się być podobna do farmakokinetyki u pacjentów z hemofilią A i B.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wszystkie dane z badań nieklinicznych dotyczące bezpieczeństwa były związane z działaniem farmakologicznym czynnika rVIIa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu chlorek,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyloglicyna,
Polisorbat 80,
Mannitol,
Sacharoza,
Metionina,
Kwas solny (do dostosowania pH),
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik

Histydyna,
Kwas solny (do dostosowania pH),
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH),
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu NovoSeven nie wolno mieszać z płynami do wlewów ani stosować we wlewie kroplowym.

6.3 Okres trwałości

Okres trwałości produktu przeznaczonego do sprzedaży wynosi:

3 lata, jeśli produkt jest przechowywany poniżej 25°C.

Po odtworzeniu roztwór wykazuje stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 6 godzin w temperaturze 25°C i 24 godziny w temperaturze 5°C.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, czas i warunki przechowywania przed kolejnym użyciem są odpowiedzialnością użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C chyba, że odtworzenie roztworu odbyło się w kontrolowanych, aseptycznych warunkach. Odtworzony roztwór należy przechowywać w fiolce.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

- Proszek i rozpuszczalnik przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
- Proszek i rozpuszczalnik chronić przed światłem.
- Nie zamrażać z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikiem/ampułko-strzykawki.
- Warunki przechowywania odtworzonego produktu leczniczego – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór produktu NovoSeven jest dostępny w fiolce lub w ampułko-strzykawce. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Opakowanie produktu NovoSeven zawiera:

- 1 fiolkę (2 ml) z białym proszkiem do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 fiolkę (2 ml) z rozpuszczalnikiem do odtworzenia roztworu,

lub

- 1 fiolkę (2 ml) z białym proszkiem do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 ampułko-strzykawkę (3 ml) z rozpuszczalnikiem do odtworzenia,
- 1 tłok strzykawki,
- 1 łącznik fiolki.

Fiolka: szklana fiolka typu I, zamknięta gumowym korkiem z chlorobutylu, przykrytym aluminiowym kapslem. Zamknięta fiolka wyposażona jest w fabrycznie zabezpieczony jednorazowy kapsel, wykonany z polipropylenu.

Ampułko-strzykawka: cylinder strzykawki ze szkła typu I z polipropylenową zatyczką i gumowym tłokiem z bromobutylu. Nasadka strzykawki wykonana z gumy bromobutylowej i fabrycznie zabezpieczonego zamknięcia z polipropylenu.

Tłok strzykawki: wykonany z polipropylenu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Roztwór produktu NovoSeven jest dostępny w fiolce lub w ampułko-strzykawce. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie. Procedury postępowania dla obydwu opakowań przedstawiono poniżej.

Proszek i rozpuszczalnik w fiolce

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Odtworzenie roztworu

- Fiolki z proszkiem NovoSeven i rozpuszczalnikiem powinny mieć podczas odtwarzania temperaturę pokojową. Należy usunąć plastikowe kapsle ochronne z obu fiolek. Jeśli kapsle są uszkodzone lub ich nie ma, nie należy używać fiolek. Przetrzeć korki wacikami nasączonymi alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia. Należy używać strzykawki w odpowiednim rozmiarze i łącznika, igły (20 - 26G) lub innych odpowiednich wyrobów medycznych.
- Przymocować łącznik do fiolki z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia igły należy ją przykręcić do strzykawki.
- Odciągnąć tłok na objętość równą objętości rozpuszczalnika w fiolce z rozpuszczalnikiem (ml odpowiadają cm^3 na strzykawce), nabrać powietrze do strzykawki. Uważać, aby nie dotknąć przekłuwacza łącznika.
- Przykręcić strzykawkę do łącznika przymocowanego do fiolki z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia igły, należy wbić ją w gumowy korek na fiolce z rozpuszczalnikiem, wstrzyknąć powietrze do fiolki, wciskając tłok do momentu, aż będzie wyczuwalny wyraźny opór.
- Trzymać fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem. W przypadku użycia igły należy, upewnić się, że koniec igły zanurzony jest w rozpuszczalniku. Odciągnąć tłok i nabrać całą objętość rozpuszczalnika do strzykawki.
- Usunąć pustą fiolkę z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia łącznika, przechylić strzykawkę by odłączyć ją od fiolki.
- Dołączyć strzykawkę z łącznikiem lub igłą do fiolki z proszkiem. W przypadku użycia igły należy wbić ją w środek gumowego korka. Trzymać strzykawkę nieznacznie pochyloną z fiolką skierowaną w dół. Powoli wciskać tłok, aby wstrzyknąć wodę do fiolki z proszkiem. Upewnić się, że strumień płynu nie jest skierowany bezpośrednio na proszek NovoSeven, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.

- Delikatnie obracać fiolkę aż wszystko się wymiesza i proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.

Odtworzony roztwór NovoSeven jest bezbarwny i przed podaniem należy sprawdzić czy nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń lub nie zmienił barwy.

Nie przechowywać odtworzonego produktu NovoSeven w plastikowych strzykawkach.

Zaleca się zastosować NovoSeven natychmiast po odtworzeniu.

Podanie produktu

- Przed obróceniem strzykawki do góry dnem upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty (może on być wypchnięty przez powietrze pod ciśnieniem znajdujące się w strzykawce). W przypadku użycia igły należy, upewnić się, że koniec igły zanurzony jest w rozpuszczalniku. Trzymając strzykawkę z fiolką do góry dnem, odciągnąć tłok, aby nabrać całą objętość roztworu do strzykawki.
- W przypadku użycia łącznika, należy go odkręcić wraz z pustą fiolką od strzykawki. W przypadku użycia igły, należy wyjąć ją z fiolki, założyć osłonkę, następnie odkręcić igłę od strzykawki.
- NovoSeven jest gotowy do wstrzyknięcia. Należy wybrać odpowiednie miejsce i powoli wstrzykiwać NovoSeven do żyły od 2 do 5, minut, nie wyjmując igły z miejsca wstrzykiwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Proszek w fiolce i rozpuszczalnik w ampułko-strzykawce:

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Odtworzenie roztworu

- Fiolki z proszkiem NovoSeven i rozpuszczalnikiem w ampułko-strzykawce powinny mieć podczas odtwarzania temperaturę pokojową. Należy usunąć plastikowy kapsel z fiolki. Jeśli kapsel jest uszkodzony lub go nie ma, nie należy używać fiolki. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia na kilka sekund przed użyciem. Po zdezynfekowaniu nie dotykać gumowego korka.
- Usunąć ochronną nalepkę z łącznika fiolki. Nie wyjmować łącznika fiolki z ochronnej osłonki. Jeśli papierowa nalepka nie jest szczelna lub jest uszkodzona, nie używać łącznika fiolki. Obrócić ochronną osłonkę i przymocować łącznik fiolki do fiolki. Delikatnie ścisnąć ochronną osłonkę kciukiem i palcem wskazującym. Usunąć ochronną osłonkę z łącznika fiolki.
- Przykręcić tłok strzykawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara do tłoka wewnątrz ampułko-strzykawki do momentu wyczucia oporu. Usunąć nasadkę z ampułko-strzykawki, zginając ją do dołu do momentu pęknięcia perforacji. Nie dotykać końcówki strzykawki znajdującej się pod nasadką strzykawki. W przypadku, gdy nasadka strzykawki jest obluźwana lub jej nie ma, nie używać ampułko-strzykawki.
- Ampułko-strzykawkę dokładnie przykręcić do łącznika fiolki do momentu wyczucia oporu. Ampułko-strzykawkę trzymać w pozycji lekko pochylonej z fiolką skierowaną do dołu. Wcisnąć tłok strzykawki, aby wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki. Przytrzymać tłok wciśnięty do oporu i delikatnie obracać fiolkę, aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się roztworu.

Jeśli wymagana jest większa dawka, należy powtórzyć procedurę z użyciem dodatkowych fiolek, ampulko-strzykawek i łączników fiolek.

NovoSeven po odtworzeniu jest bezbarwnym roztworem. Przed podaniem należy ocenić wzrokowo, czy nie zawiera stałych cząstek lub nie zmienił barwy.

NovoSeven należy podać natychmiast po odtworzeniu. Warunki przechowywania odtworzonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Podanie produktu

- Pozostawić tłok strzykawki wciśnięty do oporu. Obrócić strzykawkę z fiolką skierowaną do góry dnem. Zwolnić tłok i pozwolić mu na samoistne cofnięcie, dzięki czemu nastąpi pobranie roztworu do strzykawki. Delikatnie odciągnąć tłok strzykawki do dołu, aby pobrać wymieszany roztwór do strzykawki.
- Trzymając fiolkę do góry dnem, delikatnie popukać w strzykawkę, aby pęcherzyki powietrza znalazły się w górnej części strzykawki. Powoli nacisnąć tłok strzykawki, aby usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.

Jeśli potrzebna jest tylko część dawki, należy posłużyć się podziałką na strzykawce, aby pobrać odpowiednią objętość roztworu.

- Odkręcić łącznik fiolki.
- Produkt NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia i podać produkt NovoSeven w formie powolnego wstrzyknięcia dożylnego trwającego 2-5 minut, bez wyjmowania igły z miejsca wstrzyknięcia.

W bezpieczny sposób usunąć zużyte materiały. Wszelkie pozostałości produktu leczniczego lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/005
EU/1/96/006/XXX

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 23 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 5 mg (250 Kj.m.) - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

NovoSeven jest dostępny jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierający 5 mg eptakogu alfa (aktywowanego) na fiolkę (odpowiada 250 Kj.m./fiolkę).
1 Kj.m. odpowiada 1000 j.m. (jednostkom międzynarodowym).

Eptakog alfa (aktywowany) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIIa (rFVIIa) o masie cząsteczkowej ok. 50 000 Daltonów, wytwarzanym w komórkach nerek noworodka chomika (komórki BHK) w wyniku rekombinacji genetycznej.

Po odtworzeniu z użyciem rozpuszczalnika produkt zawiera 1 mg/ml eptakogu alfa (aktywowanego) i 10 mg/ml sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały liofilizowany proszek. Rozpuszczalnik: bezbarwny roztwór. pH odtworzonego roztworu zbliżone jest do 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

NovoSeven jest wskazany w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom w trakcie zabiegów chirurgicznych lub zabiegów inwazyjnych:

- u pacjentów z wrodzoną hemofilią z przeciwciałami skierowanymi przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII lub IX w mianie powyżej 5 jednostek Bethesda (BU),
- u pacjentów z wrodzoną hemofilią, ze spodziewaną silną reakcją w wywiadzie na czynnik VIII lub IX,
- u pacjentów z nabytą hemofilią,
- u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika VII,
- u pacjentów z trombastenią Glanzmanna z przeciwciałami przeciwko GP IIb-IIIa i (lub) HLA i z opornością na przetoczenie płytek krwi, obecnie lub w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii i (lub) skaz krwotocznych.

Dawkowanie

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora lub spodziewana ostra reakcja anamnesticzna

Dawka

NovoSeven powinien być podany tak szybko, jak tylko dojdzie do krwawienia. Zalecana dawka początkowa podana w dożylnym bolusie wynosi 90 µg na kg masy ciała.

Dawka początkowa produktu NovoSeven może być powtórzona. Czas leczenia i przerwy między

wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Dawkowanie u dzieci

Obecone doświadczenie kliniczne nie daje podstaw do ogólnego zróżnicowania dawkowania pomiędzy dziećmi a dorosłymi, jednakże dzieci mają większy średni klirens niż dorośli. Dlatego też, u dzieci może być konieczne zastosowanie większych dawek czynnika rVIIa niż u dorosłych, aby osiągnąć podobne stężenie czynnika w osoczu (patrz punkt 5.2).

Przerwy między wstrzyknięciami

Początkowo, co 2-3 godziny do uzyskania hemostazy.

Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Przypadki łagodnego i umiarkowanego krwawienia (włączając leczenie w warunkach domowych)

Wczesne zastosowanie okazało się skuteczne w przypadku łagodnych do umiarkowanych krwawień do stawów, mięśni i w przypadku krwawień z błon śluzowych. W tych sytuacjach są możliwe do zastosowania dwa schematy dawkowania:

- 1) dwa do trzech wstrzyknięć dawki 90 µg na kg masy ciała podawanych w odstępach trzy godzinnych. Jeśli dalsze leczenie jest konieczne, zaleca się ponowne podawanie dawki 90 µg na kg masy ciała.
- 2) jedno pojedyncze wstrzyknięcie dawki 270 µg na kg masy ciała.

Czas trwania leczenia w warunkach domowych nie powinien przekroczyć 24 godzin.

Nie ma doświadczenia klinicznego w podawaniu pojedynczej dawki 270 µg na kg masy ciała u pacjentów w podeszłym wieku.

Przypadki nasilonego krwawienia

Zalecana dawka początkowa wynosi 90 µg na kg masy ciała i może być podana w drodze do szpitala, gdzie zwykle pacjent jest leczony. Późniejsze dawkowanie różni się w zależności od typu i nasilenia krwawienia. Początkowo lek powinien być wstrzykiwany co dwie godziny, aż do uzyskania zauważalnej klinicznie poprawy. Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być przedłużone do 3 godzin przez następne 1-2 dni. Kolejne przerwy między wstrzykiwaniem leku mogą być stopniowo zwiększane i wynosić 4, 6, 8 lub 12 godzin przez niezbędny okres leczenia. Przypadki poważnych krwawień mogą być leczone przez 2-3 tygodnie, ale nie dłużej, chyba że jest to absolutnie konieczne.

Zabiegi inwazyjne/operacje chirurgiczne

Dawka początkowa 90 µg na kg masy ciała powinna zostać wstrzyknięta bezpośrednio przed rozpoczęciem operacji. Dawka powinna zostać powtórzona po 2 godzinach, a następnie co 2-3 godziny przez pierwsze 24-48 godzin w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku poważniejszych operacji podawanie dawki powinno być kontynuowane w przerwach 2-4 godzinnych przez następne 6-7 dni. Odstępy między wstrzyknięciami można przedłużyć do 6-8 godzin w okresie następnych 2 tygodni leczenia. Pacjenci poddani poważniejszym operacjom chirurgicznym mogą być leczeni do 2-3 tygodni, aż do zagojenia się rany pooperacyjnej.

Nabyta hemofilia

Dawka i przerwy między dawkami

NovoSeven powinien być podany najszybciej jak to jest możliwe po rozpoczęciu epizodu krwawienia. Zalecana dawka początkowa, po podaniu dożylnym we wlewie, wynosi 90 µg na kg masy ciała. Rozpoczynając od dawki początkowej NovoSeven, kolejne wstrzyknięcia mogą być podawane w razie potrzeby. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Początkowo przerwy pomiędzy dawkami powinny wynosić 2-3 godziny. Po osiągnięciu hemostazy przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Niedobór czynnika VII

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecany zakres dawek w leczeniu epizodów krwawień i w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 15-30 µg na kg masy ciała, co 4-6 godzin, aż do uzyskania hemostazy. Dawka jak i częstotliwość jej podania powinna być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta.

Trombastenia Glanzmanna

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecana dawka w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 90 µg (zakres 80-120 µg) na kg masy ciała w przerwach 2 godzinnych (1,5-2,5 godziny). Co najmniej trzy dawki powinny być podane w celu uzyskania hemostazy. Zalecaną drogą podania jest wstrzyknięcie w bolusie z uwagi na mogący pojawić się brak skuteczności w przypadku ciągłego wlewu.

Dla tych pacjentów, którzy nie wykazują oporności, przetoczenie płytek krwi jest leczeniem pierwszego rzutu w przypadku trombastenii Glanzmanna.

Sposób stosowania

Roztwór należy odtworzyć zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 6.6 i stosować w dożylnym bolusie trwającym 2-5 minut.

Monitorowanie leczenia – testy laboratoryjne

Nie ma wymagań dotyczących monitorowania leczenia produktem NovoSeven. Nasilenie krwawienia i odpowiedź kliniczna na podanie NovoSeven wyznaczają wielkość zapotrzebowania na lek.

Po zastosowaniu rFVIIa czas protrombinowy (PT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) ulegają skróceniu, jakkolwiek nie wykazano zależności pomiędzy PT i APTT a kliniczną skutecznością rFVIIa.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych lub białko myszy, chomika albo bydła.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W warunkach patologicznych, kiedy ekspresja czynnika tkankowego może być bardziej nasiloną niż zwykle, istnieje ryzyko wystąpienia przypadków zakrzepicy lub rozwoju rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), związanego z leczeniem produktem NovoSeven.

Może to dotyczyć pacjentów z zaawansowaną miażdżycą, po wypadkach komunikacyjnych, z posocznicą lub DIC. Z powodu ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo–zakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu NovoSeven u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie, u pacjentów z chorobą wątroby, po operacjach chirurgicznych, u noworodków lub u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń zatorowo–zakrzepowych lub rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego. W każdym z tych przypadków należy dokładnie rozważyć korzyści ze stosowania produktu NovoSeven oraz związane z nim ryzyko wystąpienia tych powikłań.

U pacjentów leczonych produktem istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na białka (białka osocza chomika i bydła), ponieważ rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa NovoSeven może zawierać śladowe ilości mysich IgG, bydłych IgG, oraz innych białek.

W takich przypadkach należy rozważyć leczenie produktami przeciwhistaminowymi podawanymi doustnie.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub reakcji typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać leczenie. W przypadku wstrząsu, należy rozpocząć standardowe leczenie. Należy poinformować pacjenta o wczesnych objawach nadwrażliwości. Jeśli takie objawy się pojawią, pacjent powinien natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem.

W przypadku silnych krwawień lek należy stosować w szpitalu, najlepiej specjalizującym się w leczeniu chorych na hemofilię z inhibitorem czynnika krzepnięcia VIII lub IX, lub, jeśli nie jest to możliwe, w ścisłej współpracy z lekarzem specjalizującym się w leczeniu hemofilii.

Jeżeli krwawienie nie ustaje, należy rozpocząć leczenie w warunkach szpitalnych. Pacjenci lub opiekunowie powinni natychmiast zgłosić wszystkie przypadki użycia produktu NovoSeven do lekarza lub do nadzorującego szpitala.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII zakres czasu protrombinowego i aktywność czynnika krzepnięcia VII przed i po zastosowaniu produktu NovoSeven, powinien być monitorowany. W przypadku pacjentów, u których aktywność czynnika VIIa nie osiąga oczekiwanej wartości, lub gdy krwawienie nie jest kontrolowane po podaniu zalecanych dawek, można podejrzewać, że zachodzi tworzenie się przeciwciał u pacjentów i powinna być przeprowadzona ich analiza.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII, którym podczas zabiegów chirurgicznych podawano produkt NovoSeven stwierdzono zakrzepicę, natomiast nieznane jest ryzyko zakrzepicy u pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko potencjalnych interakcji pomiędzy produktem NovoSeven a koncentratami czynników krzepnięcia nie jest znane. Należy unikać jednoczesnego stosowania koncentratu kompleksu protrombiny, aktywowanego lub nieaktywowanego.

Leki antyfibrynolityczne mogą prowadzić do zmniejszenia utraty krwi u pacjentów chorych na hemofilię poddawanych zabiegom operacyjnym, w szczególności zabiegom ortopedycznym i zabiegom w miejscach o nasilonej aktywności fibrynolitycznej, jak np. jama ustna. Jakkolwiek dane na temat równoczesnego leczenia pacjentów lekami antyfibrynolitycznymi i rFVIIa są ograniczone.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Zapobiegawczo zaleca się unikania stosowania produktu NovoSeven podczas ciąży. U niewielkiej liczby kobiet w ciąży, u których zgodnie ze wskazaniem zastosowano NovoSeven nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu czynnika rVIIa na ciążę lub stan zdrowia płodu/novorodka. W chwili obecnej brak innych danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, na płodowy rozwój embrionalny, poród lub rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Nie wiadomo czy czynnik rVIIa jest wydzielany z pokarmem. Wydzielanie czynnika rVIIa do mleka

nie było badane na zwierzętach. Decyzja o kontynuacji/dyskontynuacji karmienia piersią lub kontynuacji/dyskontynuacji leczenia produktem NovoSeven powinna być podjęta po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia produktem NovoSeven dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość zarówno ciężkich jak i innych nieciężkich zdarzeń niepożądanych jest przedstawiona układami narządowymi w tabeli poniżej.

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Rozsiane wykrzepianie śródnacyniowe i korelujące wyniki laboratoryjne, włączając zwiększone stężenie D-dimerów i zmniejszone stężenie AT, (patrz punkt 4.4) – Koagulopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Nadwrażliwość, (patrz punkt 4.3 i 4.4)
Częstość nieznana	– Reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Bóle głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Przypadki zakrzepicy tętniczej: (niedokrwienie mięśnia sercowego, niedokrwienie mózgowe, zawał mózgu, zamknięcie tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu, zakrzepica tętnicy nerkowej, niedokrwienie obwodowe, obwodowa zakrzepica tętnic, niedokrwienie jelit). – Dławica piersiowa
Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Przypadki zakrzepicy żylniej: (zakrzepica żył głębokich, zakrzepica w miejscu podania i.v., zatorowość płucna, zakrzepowo-zatorowe epizody wątrobowe włączając zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żyły wątrobowej, zakrzepowe zapalenie żył, powierzchniowe zakrzepowe zapalenie żył i niedokrwienie jelit).
Częstość nieznana	– Zakrzepica wewnątrzsercowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	

Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Nudności
Zaburzenia skórne i podskórne	
Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)	– Wysypka (włączając alergiczne zapalenie skóry i rumień) – Świąd i pokrzywka
Częstość nieznana	– Zaczerwienie – Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)	– Zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie* – Gorączka
Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Reakcja w miejscu wstrzyknięcia w tym ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Wzrost ilości produktów degradacji fibryny – Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy – alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej i protrombiny.
W obrębie każdego zgrupowania częstości, objawy niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającego się nasilenia tych objawów. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu (tzn. nie z badań klinicznych) są przedstawione z częstością nieznana.	

*Odnotowano brak skuteczności (zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie). Istotne jest by schemat dawkowania produktu NovoSeven był zgodny z zaleceniami dawkowania przedstawionymi w punkcie 4.2.

Pacjenci z nabytą hemofilią

Badania kliniczne przeprowadzone z udziałem 61 pacjentów z hemofilią nabytą, w których przeanalizowano 100 epizodów leczenia wykazały, iż pewne zdarzenia niepożądane są częstsze u tych pacjentów (1% - w odniesieniu do epizodów leczenia): przypadki zakrzepicy tętniczej (niedrożność tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu), przypadki zakrzepicy żylniej (zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich), dławica piersiowa, nudności, gorączka, rumień i badanie przyczyn zwiększonego stężenia produktów rozkładu fibryny.

Wytwarzanie przeciwciał o działaniu hamującym

Nie odnotowano przypadków wystąpienia przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven czy czynnikowi VII u pacjentów z hemofilią A lub B. W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z niedoborem czynnika krzepnięcia VII zaobserwowano rozwój przeciwciał o działaniu hamującym przeciwko produktowi NovoSeven.

Powstawanie przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII jest jedynym zdarzeniem niepożądanym zareportowanym w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (częstość: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)).

W niektórych przypadkach, wykazano działanie hamujące przeciwciał *in vitro*. Do czynników ryzyka mogących wpływać na rozwój przeciwciał zalicza się wcześniejsze leczenie osoczem ludzkim lub czynnikiem VII pochodzącym z osocza ludzkiego, ciężką mutację genu czynnika VII i przedawkowanie produktu NovoSeven. Pacjenci z niedoborem czynnika VII powinni być monitorowani na obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VII, (patrz punkt 4.4).

Przypadki zakrzepicy

W przypadku stosowania u pacjentów produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami, przypadki zakrzepicy tętniczej są częste ($> 1/100$ do $< 1/10$). Większe ryzyko wystąpienia niepożądanych przypadków zakrzepicy tętniczej (patrz tabela: Zaburzenia naczyniowe) (5,6 % u pacjentów leczonych produktem NovoSeven w porównaniu do 3 % u pacjentów z grupy placebo) wykazano w metaanalizie zbiorczych danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą placebo, prowadzonych poza zarejestrowanymi wskazaniami. Badania te były prowadzone w różnych warunkach klinicznych, każde z nich dotyczyło pacjenta o odmiennej charakterystyce i stąd wynikają różnice w profilach ryzyka.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami nie zostały oszacowane, dlatego produkt NovoSeven nie powinien być tam stosowany.

Przypadki zakrzepicy mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczne poziomy dawek produktu NovoSeven nie były przedmiotem badań klinicznych.

U pacjentów z hemofilią przez okres 13 lat zaobserwowano 3 przypadki przedawkowania. Jedynym powikłaniem powiązanym z przedawkowaniem był lekki przejściowy wzrost ciśnienia krwi u 16-letniego pacjenta, który otrzymał 24 mg czynnika rVIIa zamiast 5,5 mg.

Nie zaobserwowano przypadków przedawkowania u pacjentów z hemofilią nabytą lub trombastenią Glanzmanna.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII, u których rekomendowana dawka czynnika rVIIa wynosi 15-30 µg/kg jeden epizod przedawkowania został powiązany z powikłaniem zakrzepowym (udar potyliczny). Wystąpił on u pacjenta płci męskiej w podeszłym wieku (>80 lat) po zastosowaniu 10-20 krotnie większej dawki od zalecanej. Dodatkowo u jednego pacjenta z niedoborem czynnika VII rozwój przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII został powiązany z przedawkowaniem.

Zalecane dawkowanie nie powinno być świadomie zwiększane powyżej zalecanych dawek, z powodu braku informacji o dodatkowym ryzyku, które może ponieść pacjent.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: B02B D08

NovoSeven zawiera aktywowany rekombinowany czynnik krzepnięcia VII. Mechanizm działania polega na przyłączaniu się czynnika VIIa do odsłoniętego czynnika tkankowego. Kompleks ten bezpośrednio aktywuje czynnik IX w IXa i X w Xa, prowadząc na wstępie do zamiany niewielkich ilości protrombiny w trombinę. Trombina prowadzi do aktywacji płytek krwi i czynników V i VIII w miejscu uszkodzenia i do powstania skrzepiny poprzez przejście fibrynogenu w fibrynę. Dawki farmakologiczne produktu NovoSeven bezpośrednio aktywują czynnik X na powierzchni aktywowanych płytek krwi w miejscu uszkodzenia niezależnie od czynnika tkankowego. Skutkuje to

zmianą protrombiny w duże ilości trombiny niezależnie od czynnika tkankowego. W związku z powyższym, efekt farmakodynamiczny czynnika VIIa prowadzi do zwiększonego miejscowego tworzenia czynnika Xa, trombiny i fibryny.

Istnieje teoretycznie możliwość pobudzenia całego układu krzepnięcia u pacjentów ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do wystąpienia DIC, czego nie można całkowicie wykluczyć.

W badaniu obserwacyjnym (F7HAEM-3578) obejmującym pacjentów z niedoborem czynnika VII zaobserwowano przypadki zakrzepicy u 3 z 91 pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Osoby zdrowe

Właściwości farmakokinetyczne czynnika rVIIa badano analizując krzepnięcie po podaniu czynnika VIIa w schemacie wzrastających dawek u 35 pacjentów należących do rasy białej i żółtej. Badani zostali podzieleni na dwie grupy: pod względem płci i przynależności etnicznej oraz zastosowanej dawki 40, 80 i 160 µg na kg masy ciała i (lub) placebo (łącznie 3 dawki). Uzyskane profile farmakokinetyczne wskazywały na proporcjonalność dawek. Farmakokinetyka była zbliżona w grupach podzielonych pod względem płci i przynależności etnicznej. W uzyskanych wynikach zaobserwowano, że objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła od 130 do 165 ml/kg mc., średni klirens wyniósł od 33,3 do 37,2 ml/h×kg, średni końcowy okres półtrwania wyniósł od 3,9 do 6,0 godziny.

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora

Właściwości farmakokinetyczne czynnika rVIIa oceniano z wykorzystaniem oznaczenia czynnika VIIa u 12 dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) i 5 dorosłych, u których nie występowały krwawienia. Proporcjonalność dawek została wykazana u dzieci dla poddanych ocenie dawek 90 i 180 µg na kg masy ciała, co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi wnioskami, dotyczącymi mniejszych dawek (17,5 – 70 µg/kg czynnika rVIIa). Średni klirens był w przybliżeniu o 50% większy u dzieci w porównaniu do dorosłych (odpowiednio 78 i 53 ml/h×kg), podczas gdy średni końcowy okres półtrwania wyniósł 2,3 godziny w obu badanych grupach. Średnia objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła 196 ml/kg u dzieci oraz 159 ml/kg u dorosłych. Biorąc pod uwagę, że na klirens ma wpływ wiek pacjentów, u pacjentów młodszych można spodziewać się zwiększenia klirensu o ponad 50%.

Niedobór czynnika VII

Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy farmakokinetyką pojedynczych dawek czynnika rVIIa 15 i 30 µg na kg masy ciała w stosunku do parametrów niezależnych od dawki: klirens całkowity (70,8-79,1 ml/h×kg), objętość dystrybucji w stanie równowagi (280-290 ml/kg), średni czas obecności (3,75-3,80 h) i okres półtrwania (2,82-3,11 h). Średni odzysk w osoczu *in vivo* wynosił ok. 20%.

Trombastenia Glanzmanna

Farmakokinetyka produktu NovoSeven u pacjentów z trombastenią Glanzmanna nie była badana, ale wydaje się być podobna do farmakokinetyki u pacjentów z hemofilią A i B.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wszystkie dane z badań nieklinicznych dotyczące bezpieczeństwa były związane z działaniem farmakologicznym czynnika rVIIa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu chlorek,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyloglicyna,
Polisorbat 80,
Mannitol,
Sacharoza,
Metionina,
Kwas solny (do dostosowania pH),
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik

Histydyna,
Kwas solny (do dostosowania pH),
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH),
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu NovoSeven nie wolno mieszać z płynami do wlewów ani stosować we wlewie kroplowym.

6.3 Okres trwałości

Okres trwałości produktu przeznaczonego do sprzedaży wynosi:

3 lata, jeśli produkt jest przechowywany poniżej 25°C.

Roztwór po odtworzeniu wykazuje stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 6 godzin w temperaturze 25°C i 24 godziny w temperaturze 5°C.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, a czas i warunki przechowywania przed kolejnym użyciem są odpowiedzialnością użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C chyba, że odtworzenie roztworu odbyło się w kontrolowanych, aseptycznych warunkach. Odtworzony roztwór należy przechowywać w fiolce.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

- Proszek i rozpuszczalnik przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
- Proszek i rozpuszczalnik chronić przed światłem.
- Nie zamrażać z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikiem/ampułko-strzykawki.
- Warunki przechowywania odtworzonego produktu leczniczego – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór produktu NovoSeven jest dostępny w fiolce lub w ampułko-strzykawce. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Opakowanie produktu NovoSeven zawiera:

- 1 fiolkę (12 ml) z białym proszkiem do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 fiolkę (12 ml) z rozpuszczalnikiem do odtworzenia roztworu,

lub

- 1 fiolkę (2 ml) z białym proszkiem do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 ampułko-strzykawkę (3 ml) z rozpuszczalnikiem do odtworzenia,
- 1 tłok strzykawki,
- 1 łącznik fiolki.

Fiolka: szklana fiolka typu I, zamknięta gumowym korkiem z chlorobutyłu, przykrytym aluminiowym kapslem. Zamknięta fiolka wyposażona jest w fabrycznie zabezpieczony jednorazowy kapsel, wykonany z polipropylenu.

Ampułko-strzykawka: cylinder strzykawki ze szkła typu I z polipropylenową zatyczką i gumowym tłokiem z bromobutyłu. Nasadka strzykawki wykonana z gumy bromobutyłowej i fabrycznie zabezpieczonego zamknięcia z polipropylenu.

Tłok strzykawki: wykonany z polipropylenu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Roztwór produktu NovoSeven jest dostępny w fiołce lub w ampułko-strzykawce. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie. Procedury postępowania dla obydwu opakowań przedstawiono poniżej.

Proszek i rozpuszczalnik w fiołce

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Odtworzenie roztworu

- Fiolki z proszkiem NovoSeven i rozpuszczalnikiem powinny mieć podczas odtwarzania temperaturę pokojową. Należy usunąć plastikowe kapsle ochronne z obu fiolek. Jeśli kapsle są uszkodzone lub ich nie ma, nie należy używać fiolek. Przetrzeć korki wacikami nasączonymi alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia. Należy używać strzykawki w odpowiednim rozmiarze i łącznika, igły (20 - 26G) lub innych odpowiednich wyrobów medycznych.
- Przymocować łącznik do fiolki z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia igły należy połączyć ją ze strzykawką.
- Odciągnąć tłok na objętość równą objętości rozpuszczalnika w fiołce z rozpuszczalnikiem (ml odpowiadają cm^3 na strzykawkę), nabrać powietrze do strzykawki. Uważać, aby nie dotknąć przekłuwacza łącznika.
- Przykręcić strzykawkę do łącznika przymocowanego do fiolki z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia igły, należy wbić ją w gumowy korek na fiołce z rozpuszczalnikiem, wstrzyknąć powietrze do fiolki, wciskając tłok do momentu, aż będzie wyczuwalny wyraźny opór.
- Trzymać fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem. W przypadku użycia igły należy, upewnić się, że koniec igły zanurzony jest w rozpuszczalniku. Odciągnąć tłok i nabrać całą objętość rozpuszczalnika do strzykawki.
- Usunąć pustą fiolkę z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia łącznika, przechylić strzykawkę by odłączyć ją od fiolki.
- Dołączyć strzykawkę z łącznikiem lub igłą do fiolki z proszkiem. W przypadku użycia igły należy wbić ją w środek gumowego korka. Trzymać strzykawkę nieznacznie pochyloną

z fiolką skierowaną w dół. Powoli wciskać tłok, aby wstrzyknąć wodę do fiołki z proszkiem. Upewnić się, że strumień płynu nie jest skierowany bezpośrednio na proszek NovoSeven, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.

- Delikatnie obracać fiolkę do momentu aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.

Odtworzony roztwór NovoSeven jest bezbarwny i przed podaniem należy sprawdzić czy nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń lub nie zmienił barwy.

Nie przechowywać odtworzonego produktu NovoSeven w plastikowych strzykawkach.

Zaleca się zastosować NovoSeven natychmiast po odtworzeniu.

Podanie produktu

- Przed obróceniem strzykawki do góry dnem upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty (może on być wypchnięty przez powietrze pod ciśnieniem znajdujące się w strzykawce). W przypadku użycia igły należy, upewnić się, że koniec igły zanurzony jest w rozpuszczalniku. Trzymając strzykawkę z fiolką do góry dnem, odciągnąć tłok, aby nabrać całą objętość roztworu do strzykawki.
- W przypadku użycia łącznika, należy go odkręcić wraz z pustą fiolką od strzykawki. W przypadku użycia igły, należy wyjąć ją z fiołki, założyć osłonkę, następnie odkręcić igłę od strzykawki.
- NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Należy wybrać odpowiednie miejsce i powoli wstrzykiwać NovoSeven do żyły od 2 do 5 minut, nie wyjmując igły z miejsca wstrzykiwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Proszek w fiołce i rozpuszczalnik w ampułko-strzykawce:

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Odtworzenie roztworu

- Fiolki z proszkiem NovoSeven i rozpuszczalnikiem w ampułko-strzykawce powinny mieć podczas odtwarzania temperaturę pokojową. Należy usunąć plastikowy kapsel z fiołki. Jeśli kapsel jest uszkodzony lub go nie ma, nie należy używać fiołki. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia na kilka sekund przed użyciem. Po zdezynfekowaniu nie dotykać gumowego korka.
- Usunąć ochronną nalepkę z łącznika fiołki. Nie wyjmować łącznika fiołki z ochronnej osłonki. Jeśli papierowa nalepka nie jest szczelna lub jest uszkodzona, nie używać łącznika fiołki. Obrócić ochronną osłonkę i przymocować łącznik fiołki do fiołki. Delikatnie ścisnąć ochronną osłonkę kciukiem i palcem wskazującym. Usunąć ochronną osłonkę z łącznika fiołki.
- Przykręcić tłok strzykawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara do tłoka wewnątrz ampułko-strzykawki do momentu wyczucia oporu. Usunąć nasadkę z ampułko-strzykawki, zginając ją do dołu do momentu pęknięcia perforacji. Nie dotykać końcówki strzykawki znajdującej się pod nasadką strzykawki. W przypadku, gdy nasadka strzykawki jest obluzowana lub jej nie ma, nie używać ampułko-strzykawki.
- Ampułko-strzykawkę dokładnie przykręcić do łącznika fiołki do momentu wyczucia oporu. Ampułko-strzykawkę trzymać w pozycji lekko pochylonej z fiolką skierowaną do dołu.

Wcisnąć tłok strzykawki, aby wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki. Przytrzymać tłok wciśnięty do oporu i delikatnie obracać fiolkę, aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się roztworu.

Jeśli wymagana jest większa dawka, należy powtórzyć procedurę z użyciem dodatkowych fiolek, ampułko-strzykawkę i łączników fiolek.

NovoSeven po odtworzeniu jest bezbarwnym roztworem. Przed podaniem należy ocenić wzrokowo, czy nie zawiera stałych cząstek lub nie zmienił barwy.

NovoSeven należy podać natychmiast po odtworzeniu. Warunki przechowywania odtworzonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Podanie produktu

- Pozostawić tłok strzykawki wciśnięty do oporu. Obrócić strzykawkę z fiolką skierowaną do góry dnem. Zwolnić tłok i pozwolić mu na samoistne cofnięcie, dzięki czemu nastąpi pobranie roztworu do strzykawki. Delikatnie odciągnąć tłok strzykawki do dołu, aby pobrać wymieszany roztwór do strzykawki.
- Trzymając fiolkę do góry dnem, delikatnie popukać w strzykawkę, aby pęcherzyki powietrza znalazły się w górnej części strzykawki. Powoli nacisnąć tłok strzykawki, aby usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.

Jeśli potrzebna jest tylko część dawki, należy posłużyć się podziałką na strzykawce, aby pobrać odpowiednią objętość roztworu.

- Odkręcić łącznik fiolek.
- Produkt NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia i podać produkt NovoSeven w formie powolnego wstrzyknięcia dożylnego trwającego 2-5 minut, bez wyjmowania igły z miejsca wstrzyknięcia.

W bezpieczny sposób usunąć zużyte materiały. Wszelkie pozostałości produktu leczniczego lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/006
EU/1/96/006/XXX

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 23 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 8 mg (400 Kj.m.) - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

NovoSeven jest dostępny jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierający 8 mg eptakogu alfa (aktywowanego) na fiolkę (odpowiada 400 Kj.m./fiolkę).
1 Kj.m. odpowiada 1000 j.m. (jednostkom międzynarodowym).

Eptakog alfa (aktywowany) jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIIa (rFVIIa) o masie cząsteczkowej ok. 50 000 Daltonów, wytwarzanym w komórkach nerek noworodka chomika (komórki BHK) w wyniku rekombinacji genetycznej.

Po odtworzeniu z użyciem rozpuszczalnika produkt zawiera 1 mg/ml eptakogu alfa (aktywowanego) i 10 mg/ml sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały liofilizowany proszek. Rozpuszczalnik: bezbarwny roztwór. pH odtworzonego roztworu zbliżone jest do 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

NovoSeven jest wskazany w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom w trakcie zabiegów chirurgicznych lub zabiegów inwazyjnych:

- u pacjentów z wrodzoną hemofilią z przeciwciałami skierowanymi przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII lub IX w mianie powyżej 5 jednostek Bethesda (BU),
- u pacjentów z wrodzoną hemofilią, ze spodziewaną silną reakcją w wywiadzie na czynnik VIII lub IX,
- u pacjentów z nabytą hemofilią,
- u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika VII,
- u pacjentów z trombastenią Glanzmanna z przeciwciałami przeciwko GP IIb-IIIa i (lub) HLA i z opornością na przetoczenie płytek krwi, obecnie lub w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii i (lub) skaz krwotocznych.

Dawkowanie

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora lub spodziewana ostra reakcja anamnesticzna

Dawka

NovoSeven powinien być podany tak szybko, jak tylko dojdzie do krwawienia. Zalecana dawka początkowa podana w dożylnym bolusie wynosi 90 µg na kg masy ciała.

Dawka początkowa produktu NovoSeven może być powtórzona. Czas leczenia i przerwy między

wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Dawkowanie u dzieci

Obecone doświadczenie kliniczne nie daje podstaw do ogólnego zróżnicowania dawkowania pomiędzy dziećmi a dorosłymi, jednakże dzieci mają większy średni klirens niż dorośli. Dlatego też, u dzieci może być konieczne zastosowanie większych dawek czynnika rVIIa niż u dorosłych, aby osiągnąć podobne stężenie czynnika w osoczu (patrz punkt 5.2).

Przerwy między wstrzyknięciami

Początkowo, co 2-3 godziny do uzyskania hemostazy.

Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Przypadki łagodnego i umiarkowanego krwawienia (włączając leczenie w warunkach domowych)

Wczesne zastosowanie okazało się skuteczne w przypadku łagodnych do umiarkowanych krwawień do stawów, mięśni i w przypadku krwawień z błon śluzowych. W tych sytuacjach są możliwe do zastosowania dwa schematy dawkowania:

- 1) dwa do trzech wstrzyknięć dawki 90 µg na kg masy ciała podawanych w odstępach trzy godzinnych. Jeśli dalsze leczenie jest konieczne, zaleca się ponowne podawanie dawki 90 µg na kg masy ciała.
- 2) jedno pojedyncze wstrzyknięcie dawki 270 µg na kg masy ciała.

Czas trwania leczenia w warunkach domowych nie powinien przekroczyć 24 godzin.

Nie ma doświadczenia klinicznego w podawaniu pojedynczej dawki 270 µg na kg masy ciała u pacjentów w podeszłym wieku.

Przypadki nasilonego krwawienia

Zalecana dawka początkowa wynosi 90 µg na kg masy ciała i może być podana w drodze do szpitala, gdzie zwykle pacjent jest leczony. Późniejsze dawkowanie różni się w zależności od typu i nasilenia krwawienia. Początkowo lek powinien być wstrzykiwany, co dwie godziny, aż do uzyskania zauważalnej klinicznie poprawy. Jeśli wskazane jest dalsze leczenie, przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być przedłużone do 3 godzin przez następne 1-2 dni. Kolejne przerwy między wstrzykiwaniem leku mogą być stopniowo zwiększane i wynosić 4, 6, 8 lub 12 godzin przez niezbędny okres leczenia. Przypadki poważnych krwawień mogą być leczone przez 2-3 tygodnie, ale nie dłużej, chyba, że jest to absolutnie konieczne.

Zabiegi inwazyjne/operacje chirurgiczne

Dawka początkowa 90 µg na kg masy ciała powinna zostać wstrzyknięta bezpośrednio przed rozpoczęciem operacji. Dawka powinna zostać powtórzona po 2 godzinach, a następnie, co 2-3 godziny przez pierwsze 24-48 godzin w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku poważniejszych operacji podawanie dawki powinno być kontynuowane w przerwach 2-4 godzinnych przez następne 6-7 dni. Odstępy między wstrzyknięciami można przedłużyć do 6-8 godzin w okresie następnych 2 tygodni leczenia. Pacjenci poddani poważniejszym operacjom chirurgicznym mogą być leczeni do 2-3 tygodni, aż do zagojenia się rany pooperacyjnej.

Nabyta hemofilia

Dawka i przerwy między dawkami

NovoSeven powinien być podany najszybciej jak to jest możliwe po rozpoczęciu epizodu krwawienia. Zalecana dawka początkowa, po podaniu dożylnym we wlewie, wynosi 90 µg na kg masy ciała. Rozpoczynając od dawki początkowej NovoSeven, kolejne wstrzyknięcia mogą być podawane w razie potrzeby. Czas leczenia i przerwy między wstrzyknięciami zależą od nasilenia krwawienia, od przeprowadzanych zabiegów inwazyjnych lub operacji chirurgicznych.

Początkowo przerwy pomiędzy dawkami powinny wynosić 2-3 godziny. Po osiągnięciu hemostazy przerwy pomiędzy wstrzyknięciami mogą być stopniowo zwiększane do 4, 6, 8 lub 12 godzin tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia.

Niedobór czynnika VII

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecany zakres dawek w leczeniu epizodów krwawień i w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 15-30 µg na kg masy ciała, co 4-6 godzin, aż do uzyskania hemostazy. Dawka jak i częstotliwość jej podania powinna być dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta.

Trombastenia Glanzmanna

Dawka, zakres dawek i przerwy między dawkami

Zalecana dawka w leczeniu krwawień i zapobieganiu krwawieniom u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub zabiegom inwazyjnym wynosi 90 µg (zakres 80-120 µg) na kg masy ciała w przerwach 2 godzinnych (1,5-2,5 godziny). Co najmniej trzy dawki powinny być podane w celu uzyskania hemostazy. Zalecaną drogą podania jest wstrzyknięcie w bolusie z uwagi na mogący pojawić się brak skuteczności w przypadku ciągłego wlewu.

Dla tych pacjentów, którzy nie wykazują oporności, przetoczenie płytek krwi jest leczeniem pierwszego rzutu w przypadku trombastenii Glanzmanna.

Sposób stosowania

Roztwór należy odtworzyć zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 6.6 i stosować w dożylnym bolusie trwającym 2-5 minut.

Monitorowanie leczenia – testy laboratoryjne

Nie ma wymagań dotyczących monitorowania leczenia produktem NovoSeven. Nasilenie krwawienia i odpowiedź kliniczna na podanie NovoSeven wyznaczają wielkość zapotrzebowania na lek.

Po zastosowaniu rFVIIa czas protrombinowy (PT) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) ulegają skróceniu, jakkolwiek nie wykazano zależności pomiędzy PT i APTT, a kliniczną skutecznością rFVIIa.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek z substancji pomocniczych lub białko myszy, chomika albo bydła.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W warunkach patologicznych, kiedy ekspresja czynnika tkankowego może być bardziej nasiloną niż zwykle, istnieje ryzyko wystąpienia przypadków zakrzepicy lub rozwoju rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), związanego z leczeniem produktem NovoSeven.

Może to dotyczyć pacjentów z zaawansowaną miażdżycą, po wypadkach komunikacyjnych, z posocznicą lub DIC. Z powodu ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo–zakrzepowych, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu NovoSeven u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie, u pacjentów z chorobą wątroby, po operacjach chirurgicznych, u noworodków lub u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń zatorowo–zakrzepowych lub rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego. W każdym z tych przypadków należy dokładnie rozważyć korzyści ze stosowania produktu NovoSeven oraz związane z nim ryzyko wystąpienia tych powikłań.

U pacjentów leczonych produktem istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na białka (białka osocza chomika i bydła), ponieważ rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa NovoSeven może zawierać śladowe ilości mysich IgG, bydlęcych IgG, oraz innych białek. W takich przypadkach należy rozważyć leczenie produktami przeciwhistaminowymi podawanymi dożylnie.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub reakcji typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać leczenie. W przypadku wstrząsu, należy rozpocząć standardowe leczenie. Należy poinformować pacjenta o wczesnych objawach nadwrażliwości. Jeśli takie objawy się pojawiają, pacjent powinien natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się z lekarzem.

W przypadku silnych krwawień lek należy stosować w szpitalu, najlepiej specjalizującym się w leczeniu chorych na hemofilię z inhibitorem czynnika krzepnięcia VIII lub IX, lub, jeśli nie jest to możliwe, w ścisłej współpracy z lekarzem specjalizującym się w leczeniu hemofilii.

Jeżeli krwawienie nie ustaje, należy rozpocząć leczenie w warunkach szpitalnych. Pacjenci lub opiekunowie powinni natychmiast zgłosić wszystkie przypadki użycia produktu NovoSeven do lekarza lub do nadzorującego szpitala.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII zakres czasu protrombinowego i aktywność czynnika krzepnięcia VII przed i po zastosowaniu produktu NovoSeven, powinien być monitorowany. W przypadku pacjentów, u których aktywność czynnika VIIa nie osiąga oczekiwanej wartości lub, gdy krwawienie nie jest kontrolowane po podaniu zalecanych dawek, można podejrzewać, że zachodzi tworzenie się przeciwciał u pacjentów i powinna być przeprowadzona ich analiza. U pacjentów z niedoborem czynnika VII, którym podczas zabiegów chirurgicznych podawano produkt NovoSeven stwierdzono zakrzepicę, natomiast nieznane jest ryzyko zakrzepicy u pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko potencjalnych interakcji pomiędzy produktem NovoSeven a koncentratami czynników krzepnięcia nie jest znane. Należy unikać jednoczesnego stosowania koncentratu kompleksu protrombiny, aktywowanego lub nieaktywowanego.

Leki antyfibrynolityczne mogą prowadzić do zmniejszenia utraty krwi u pacjentów chorych na hemofilię poddawanych zabiegom operacyjnym, w szczególności zabiegom ortopedycznym i zabiegom w miejscach o nasilonej aktywności fibrynolitycznej, jak np. jama ustna. Jakkolwiek dane na temat równoczesnego leczenia pacjentów lekami antyfibrynolitycznymi i rFVIIa są ograniczone.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Zapobiegawczo zaleca się unikania stosowania produktu NovoSeven podczas ciąży. U niewielkiej liczby kobiet w ciąży, u których zgodnie ze wskazaniem zastosowano NovoSeven nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu czynnika rVIIa na ciążę lub stan zdrowia płodu/norodka. W chwili obecnej brak innych danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, na płodowy rozwój embrionalny, poród lub rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Nie wiadomo czy czynnik rVIIa jest wydzielany z pokarmem. Wydzielanie czynnika rVIIa do mleka nie było badane na zwierzętach. Decyzja o kontynuacji/dyskontynuacji karmienia piersią lub

kontynuacji/dyskontynuacji leczenia produktem NovoSeven powinna być podjęta po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia produktem NovoSeven dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość zarówno ciężkich jak i innych nieciężkich zdarzeń niepożądanych jest przedstawiona układami narządowymi w tabeli poniżej.

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe i korelujące wyniki laboratoryjne, włączając zwiększone stężenie D-dimerów i zmniejszone stężenie AT, (patrz punkt 4.4) – Koagulopatia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Nadwrażliwość, (patrz punkt 4.3 i 4.4)
Częstość nieznana	– Reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Bóle głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Rzadko (> 1/10 000, < 1/1 000)	– Przypadki zakrzepicy tętniczej: (niedokrwienie mięśnia sercowego, niedokrwienie mózgowe, zawał mózgu, zamknięcie tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu, zakrzepica tętnicy nerkowej, niedokrwienie obwodowe, obwodowa zakrzepica tętnic, niedokrwienie jelit) – Dławica piersiowa
Niezbyt często (> 1/1 000, < 1/100)	– Przypadki zakrzepicy żylniej: (zakrzepica żył głębokich, zakrzepica w miejscu podania i.v., zatorowość płucna, zakrzepowo-zatorowe epizody wątrobowe włączając zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żyły wątrobowej, zakrzepowe zapalenie żył, powierzchniowe zakrzepowe zapalenie żył i niedokrwienie jelit)
Częstość nieznana	– Zakrzepica wewnątrzsercowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	

Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Nudności
Zaburzenia skórne i podskórne	
Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)	– Wysypka (włączając alergiczne zapalenie skóry i rumień) – Świąd i pokrzywka
Częstość nieznana	– Zaczerwienienie – Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)	– Zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie* – Gorączka
Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Reakcja w miejscu wstrzyknięcia w tym ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	
Rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	– Wzrost ilości produktów degradacji fibryny – Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy – alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej i protrombiny.
W obrębie każdego zgrupowania częstości, objawy niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającego się nasilenia tych objawów. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu (tzn. nie z badań klinicznych) są przedstawione z częstością nieznana.	

*Odnotowano brak skuteczności (zmniejszona odpowiedź na zastosowane leczenie). Istotne jest by schemat dawkowania produktu NovoSeven był zgodny z zaleceniami dawkowania przedstawionymi w punkcie 4.2.

Pacjenci z nabytą hemofilią

Badania kliniczne przeprowadzone z udziałem 61 pacjentów z hemofilią nabytą, w których przeanalizowano 100 epizodów leczenia wykazały, iż pewne zdarzenia niepożądane są częstsze u tych pacjentów (1% - w odniesieniu do epizodów leczenia): przypadki zakrzepicy tętniczej (niedrożność tętnicy mózgowej, udar naczyniowy mózgu), przypadki zakrzepicy żylniej (zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich), dławica piersiowa, nudności, gorączka, rumień i badanie przyczyn zwiększonego stężenia produktów rozkładu fibryny.

Wytwarzanie przeciwciał o działaniu hamującym

Nie odnotowano przypadków wystąpienia przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven czy czynnikowi VII u pacjentów z hemofilią A lub B. W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z niedoborem czynnika krzepnięcia VII zaobserwowano rozwój przeciwciał o działaniu hamującym przeciwko produktowi NovoSeven.

Powstawanie przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII jest jedynym zdarzeniem niepożądanym zareportowanym w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z niedoborem czynnika VII leczonych produktem NovoSeven (częstość: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)).

W niektórych przypadkach, wykazano działanie hamujące przeciwciał *in vitro*. Do czynników ryzyka mogących wpływać na rozwój przeciwciał zalicza się wcześniejsze leczenie osoczem ludzkim lub czynnikiem VII pochodzącym z osocza ludzkiego, ciężką mutację genu czynnika VII i przedawkowanie produktu NovoSeven. Pacjenci z niedoborem czynnika VII powinni być monitorowani na obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi VII, (patrz punkt 4.4).

Przypadki zakrzepicy

W przypadku stosowania u pacjentów produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami, przypadki zakrzepicy tętniczej są częste ($> 1/100$ do $< 1/10$). Większe ryzyko wystąpienia niepożądanych przypadków zakrzepicy tętniczej (patrz tabela: Zaburzenia naczyniowe) (5,6 % u pacjentów leczonych produktem NovoSeven w porównaniu do 3 % u pacjentów z grupy placebo) wykazano w metaanalizie zbiorczych danych pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą placebo, prowadzonych poza zarejestrowanymi wskazaniami. Badania te były prowadzone w różnych warunkach klinicznych, każde z nich dotyczyło pacjenta o odmiennej charakterystyce i stąd wynikają różnice w profilach ryzyka.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu NovoSeven poza zatwierdzonymi wskazaniami nie zostały oszacowane, dlatego produkt NovoSeven nie powinien być tam stosowany.

Przypadki zakrzepicy mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczne poziomy dawek produktu NovoSeven nie były przedmiotem badań klinicznych.

U pacjentów z hemofilią przez okres 13 lat zaobserwowano 3 przypadki przedawkowania. Jedynym powikłaniem powiązanym z przedawkowaniem był lekki przejściowy wzrost ciśnienia krwi u 16-letniego pacjenta, który otrzymał 24 mg czynnika rVIIa zamiast 5,5 mg.

Nie zaobserwowano przypadków przedawkowania u pacjentów z hemofilią nabytą lub trombastenią Glanzmanna.

U pacjentów z niedoborem czynnika VII, u których rekomendowana dawka czynnika rVIIa wynosi 15-30 µg/kg jeden epizod przedawkowania został powiązany z powikłaniem zakrzepowym (udar potyliczny). Wystąpił on u pacjenta płci męskiej w podeszłym wieku (>80 lat) po zastosowaniu 10-20 krotnie większej dawki od zalecanej. Dodatkowo u jednego pacjenta z niedoborem czynnika VII rozwój przeciwciał przeciwko produktowi NovoSeven i czynnikowi VII został powiązany z przedawkowaniem.

Zalecane dawkowanie nie powinno być świadomie zwiększane powyżej zalecanych dawek, z powodu braku informacji o dodatkowym ryzyku, które może ponieść pacjent.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: B02B D08

NovoSeven zawiera aktywowany rekombinowany czynnik krzepnięcia VII. Mechanizm działania polega na przyłączaniu się czynnika VIIa do odsłoniętego czynnika tkankowego. Kompleks ten bezpośrednio aktywuje czynnik IX w IXa i X w Xa, prowadząc na wstępie do zamiany niewielkich ilości protrombiny w trombinę. Trombina prowadzi do aktywacji płytek krwi i czynników V i VIII w miejscu uszkodzenia i do powstania skrzepiny poprzez przejście fibrynogenu w fibrynę. Dawki farmakologiczne produktu NovoSeven bezpośrednio aktywują czynnik X na powierzchni aktywowanych płytek krwi w miejscu uszkodzenia niezależnie od czynnika tkankowego. Skutkuje to

zmianą protrombiny w duże ilości trombiny niezależnie od czynnika tkankowego. W związku z powyższym, efekt farmakodynamiczny czynnika VIIa prowadzi do zwiększonego miejscowego tworzenia czynnika Xa, trombiny i fibryny.

Istnieje teoretycznie możliwość pobudzenia całego układu krzepnięcia u pacjentów ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do wystąpienia DIC, czego nie można całkowicie wykluczyć.

W badaniu obserwacyjnym (F7HAEM-3578) obejmującym pacjentów z niedoborem czynnika VII zaobserwowano przypadki zakrzepicy u 3 z 91 pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Osoby zdrowe

Właściwości farmakokinetyczne czynnika rVIIa badano analizując krzepnięcie po podaniu czynnika VIIa w schemacie wzrastających dawek u 35 pacjentów należących do rasy białej i żółtej. Badani zostali podzieleni na dwie grupy: pod względem płci i przynależności etnicznej oraz zastosowanej dawki 40, 80 i 160 µg na kg masy ciała i (lub) placebo (łącznie 3 dawki). Uzyskane profile farmakokinetyczne wskazywały na proporcjonalność dawek. Farmakokinetyka była zbliżona w grupach podzielonych pod względem płci i przynależności etnicznej. W uzyskanych wynikach zaobserwowano, że objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła od 130 do 165 ml/kg mc., średni klirens wyniósł od 33,3 do 37,2 ml/h×kg, średni końcowy okres półtrwania wyniósł od 3,9 do 6,0 godziny.

Hemofilia A lub B powikłana obecnością inhibitora

Właściwości farmakokinetyczne czynnika rVIIa oceniano z wykorzystaniem oznaczenia czynnika VIIa u 12 dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) i 5 dorosłych, u których nie występowały krwawienia. Proporcjonalność dawek została wykazana u dzieci dla poddanych ocenie dawek 90 i 180 µg na kg masy ciała, co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi wnioskami, dotyczącymi mniejszych dawek (17,5 – 70 µg/kg czynnika rVIIa). Średni klirens był w przybliżeniu o 50% większy u dzieci w porównaniu do dorosłych (odpowiednio 78 i 53 ml/h×kg), podczas gdy średni końcowy okres półtrwania wyniósł 2,3 godziny w obu badanych grupach. Średnia objętość dystrybucji w stanie spoczynku wyniosła 196 ml/kg u dzieci oraz 159 ml/kg u dorosłych. Biorąc pod uwagę, że na klirens ma wpływ wiek pacjentów, u pacjentów młodszych można spodziewać się zwiększenia klirensu o ponad 50%.

Niedobór czynnika VII

Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy farmakokinetyką pojedynczych dawek czynnika rVIIa 15 i 30 µg na kg masy ciała w stosunku do parametrów niezależnych od dawki: klirens całkowity (70,8-79,1 ml/h×kg), objętość dystrybucji w stanie równowagi (280-290 ml/kg), średni czas obecności (3,75-3,80 h) i okres półtrwania (2,82-3,11 h). Średni odzysk w osoczu *in vivo* wynosił ok. 20%.

Trombastenia Glanzmanna

Farmakokinetyka produktu NovoSeven u pacjentów z trombastenią Glanzmanna nie była badana, ale wydaje się być podobna do farmakokinetyki u pacjentów z hemofilią A i B.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wszystkie dane z badań nieklinicznych dotyczące bezpieczeństwa były związane z działaniem farmakologicznym czynnika rVIIa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu chlorek,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyloglicyna,
Polisorbat 80,
Mannitol,
Sacharoza,
Metionina,
Kwas solny (do dostosowania pH),
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Rozpuszczalnik

Histydyna,
Kwas solny (do dostosowania pH),
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH),
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu NovoSeven nie wolno mieszać z płynami do wlewów ani stosować we wlewie kroplowym.

6.3 Okres trwałości

Okres trwałości produktu przeznaczonego do sprzedaży wynosi:

3 lata, jeśli produkt jest przechowywany poniżej 25°C.

Roztwór po odtworzeniu wykazuje stabilność pod względem chemicznym i fizycznym przez 6 godzin w temperaturze 25°C i 24 godziny w temperaturze 5°C.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, a czas i warunki przechowywania przed kolejnym użyciem są odpowiedzialnością użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C chyba, że odtworzenie roztworu odbyło się w kontrolowanych, aseptycznych warunkach. Odtworzony roztwór należy przechowywać w fiolce.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

- Proszek i rozpuszczalnik przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
- Proszek i rozpuszczalnik chronić przed światłem.
- Nie zamrażać z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikiem/ampułko-strzykawki.
- Warunki przechowywania odtworzonego produktu leczniczego – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zestaw NovoSeven zawiera szklane fiolki Typu I zamknięte korkiem z gumy bromobutyłowej, przykrytym aluminiowym kapsłem. Zamknięte fiolki są wyposażone w dające się usunąć kapsle z identyfikacją otwarcia, wykonane z polipropylenu.

Opakowanie produktu NovoSeven zawiera:

- 1 fiolkę (12 ml) z białym proszkiem do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 fiolkę (12 ml) z rozpuszczalnikiem do odtworzenia roztworu.

lub

- 1 fiolkę (2 ml) z białym proszkiem do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 ampułko-strzykawkę (3 ml) z rozpuszczalnikiem do odtworzenia,
- 1 tłok strzykawki,
- 1 łącznik fiolki.

Fiolka: szklana fiolka typu I, zamknięta gumowym korkiem z chlorobutyłu, przykrytym aluminiowym kapslem. Zamknięta fiolka wyposażona jest w fabrycznie zabezpieczony jednorazowy kapsel, wykonany z polipropylenu.

Ampułko-strzykawka: cylinder strzykawki ze szkła typu I z polipropylenową zatyczką i gumowym tłokiem z bromobutyłu. Nasadka strzykawki wykonana z gumy bromobutyłowej i fabrycznie zabezpieczonego zamknięcia z polipropylenu.

Tłok strzykawki: wykonany z polipropylenu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Roztwór produktu NovoSeven jest dostępny w fiolce lub w ampułko-strzykawce. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie. Procedury postępowania dla obydwu opakowań przedstawiono poniżej.

Proszek i rozpuszczalnik w fiolce

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Odtworzenie roztworu

- Fiolki z proszkiem NovoSeven i rozpuszczalnikiem powinny mieć podczas odtwarzania temperaturę pokojową. Należy usunąć plastikowe kapsle ochronne z obu fiolek. Jeśli kapsle są uszkodzone lub ich nie ma, nie należy używać fiolek. Przetrzeć korki wacikami nasączonymi alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia. Należy używać strzykawki w odpowiednim rozmiarze i łącznika, igły (20 - 26G) lub innych odpowiednich wyrobów medycznych.
- Przymocować łącznik do fiolki z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia igły należy połączyć ją ze strzykawką.
- Odciągnąć tłok na objętość równą objętości rozpuszczalnika w fiolce z rozpuszczalnikiem (ml odpowiadają cm^3 na strzykawkę), nabrać powietrze do strzykawki. Uważać, aby nie dotknąć przekłuwacza łącznika.
- Przykręcić strzykawkę do łącznika przymocowanego do fiolki z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia igły, należy wbić ją w gumowy korek na fiolce z rozpuszczalnikiem, wstrzyknąć powietrze do fiolki, wciskając tłok do momentu, aż będzie wyczuwalny wyraźny opór.
- Trzymać fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem. W przypadku użycia igły należy, upewnić się, że koniec igły zanurzony jest w rozpuszczalniku. Odciągnąć tłok i nabrać całą objętość rozpuszczalnika do strzykawki.
- Usunąć pustą fiolkę z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia łącznika, przechylić strzykawkę by odłączyć ją od fiolki.
- Dołączyć strzykawkę z łącznikiem lub igłą do fiolki z proszkiem. W przypadku użycia igły należy wbić ją w środek gumowego korka. Trzymać strzykawkę nieznacznie pochyloną

z fiolką skierowaną w dół. Powoli wciskać tłok, aby wstrzyknąć wodę do fiolki z proszkiem. Upewnić się, że strumień płynu nie jest skierowany bezpośrednio na proszek NovoSeven, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.

- Delikatnie obracać fiolkę do momentu aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.

Odtworzony roztwór NovoSeven jest bezbarwny i przed podaniem należy sprawdzić czy nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń lub nie zmienił barwy.

Nie przechowywać odtworzonego produktu NovoSeven w plastikowych strzykawkach.

Zaleca się zastosować NovoSeven natychmiast po odtworzeniu.

Podanie produktu

- Przed obróceniem strzykawki do góry dnem upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty (może on być wypchnięty przez powietrze pod ciśnieniem znajdujące się w strzykawce). W przypadku użycia igły należy, upewnić się, że koniec igły zanurzony jest w rozpuszczalniku. Trzymając strzykawkę z fiolką do góry dnem, odciągnąć tłok, aby nabrać całą objętość roztworu do strzykawki.
- W przypadku użycia łącznika, należy go odkręcić wraz z pustą fiolką od strzykawki. W przypadku użycia igły, należy wyjąć ją z fiolki, założyć osłonkę, następnie odkręcić igłę od strzykawki.
- NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Należy wybrać odpowiednie miejsce i powoli wstrzykiwać NovoSeven do żyły od 2 do 5 minut, nie wyjmując igły z miejsca wstrzykiwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Proszek w fiolce i rozpuszczalnik w ampułko-strzykawce:

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki.

Odtworzenie roztworu

- Fiolki z proszkiem NovoSeven i rozpuszczalnikiem w ampułko-strzykawce powinny mieć podczas odtwarzania temperaturę pokojową. Należy usunąć plastikowy kapsel z fiolki. Jeśli kapsel jest uszkodzony lub go nie ma, nie należy używać fiolki. Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia na kilka sekund przed użyciem. Po zdezynfekowaniu nie dotykać gumowego korka.
- Usunąć ochronną nalepkę z łącznika fiolki. Nie wyjmować łącznika fiolki z ochronnej osłonki. Jeśli papierowa nalepka nie jest szczelna lub jest uszkodzona, nie używać łącznika fiolki. Obrócić ochronną osłonkę i przymocować łącznik fiolki do fiolki. Delikatnie ścisnąć ochronną osłonkę kciukiem i palcem wskazującym. Usunąć ochronną osłonkę z łącznika fiolki.
- Przykręcić tłok strzykawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara do tłoka wewnątrz ampułko-strzykawki do momentu wyczucia oporu. Usunąć nasadkę z ampułko-strzykawki, zginając ją do dołu do momentu pęknięcia perforacji. Nie dotykać końcówki strzykawki znajdującej się pod nasadką strzykawki. W przypadku, gdy nasadka strzykawki jest obluzowana lub jej nie ma, nie używać ampułko-strzykawki.
- Ampułko-strzykawkę dokładnie przykręcić do łącznika fiolki do momentu wyczucia oporu. Ampułko-strzykawkę trzymać w pozycji lekko pochylonej z fiolką skierowaną do dołu.

Wcisnąć tłok strzykawki, aby wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki. Przytrzymać tłok wciśnięty do oporu i delikatnie obracać fiolkę, aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się roztworu.

Jeśli wymagana jest większa dawka, należy powtórzyć procedurę z użyciem dodatkowych fiolek, ampułko-strzykawkę i łączników fiolek.

NovoSeven po odtworzeniu jest bezbarwnym roztworem. Przed podaniem należy ocenić wzrokowo, czy nie zawiera stałych cząstek lub nie zmienił barwy.

NovoSeven należy podać natychmiast po odtworzeniu. Warunki przechowywania odtworzonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Podanie produktu

- Pozostawić tłok strzykawki wciśnięty do oporu. Obrócić strzykawkę z fiolką skierowaną do góry dnem. Zwolnić tłok i pozwolić mu na samoistne cofnięcie, dzięki czemu nastąpi pobranie roztworu do strzykawki. Delikatnie odciągnąć tłok strzykawki do dołu, aby pobrać wymieszany roztwór do strzykawki.
- Trzymając fiolkę do góry dnem, delikatnie popukać w strzykawkę, aby pęcherzyki powietrza znalazły się w górnej części strzykawki. Powoli nacisnąć tłok strzykawki, aby usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.

Jeśli potrzebna jest tylko część dawki, należy posłużyć się podziałką na strzykawce, aby pobrać odpowiednią objętość roztworu.

- Odkręcić łącznik fiolek.
- Produkt NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Wybrać odpowiednie miejsce wstrzyknięcia i podać produkt NovoSeven w formie powolnego wstrzyknięcia dożylnego trwającego 2-5 minut, bez wyjmowania igły z miejsca wstrzyknięcia.

W bezpieczny sposób usunąć zużyte materiały. Wszelkie pozostałości produktu leczniczego lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/007
EU/1/96/006/XXX

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 23 lutego 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCY SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców substancji biologicznie czynnej(ych)

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Dania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT
ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że z chwilą wprowadzenia produktu do obrotu, wszyscy lekarze, którzy mogą przepisywać/stosować NovoSeven będą w posiadaniu Pakietu Szkoleniowego obejmującego:

- Pakiet informacji dla lekarzy
- Pakiet informacji dla pacjentów

Oba pakiety informacji powinny być stosowane jako część udostępnionego planu szkoleniowego w celu zminimalizowania ryzyka błędnego podania leku, które może być związane ze zmianą stężenia NovoSeven.

Pakiet informacji dla lekarzy powinien zawierać:

- ulotkę podsumowującą cechy produktu oraz instrukcję odtworzenia z zaznaczonymi zmianami NovoSeven
- zestaw slajdów szkoleniowych
- kartę referencyjną dawkowania
- broszurę pytań i odpowiedzi
- pakiet informacji dla pacjentów
- pismo do specjalistów w zakresie opieki zdrowotnej

Pakiet informacji dla lekarzy powinien zawierać następujące podstawowe elementy:

- wyraźne odróżnienie nowej formuły NovoSeven od poprzedniej formuły NovoSeven, z czytelnym opisem różnic w rozmiarach fiolek, oznaczeń kolorami oraz dawkowania i instrukcji odtworzenia
- czytelne informacje na temat różnic w stężeniu
- informacje o potencjalnym ryzyku związanym z błędnym obliczeniem dawki w wyniku pomylenia dwóch formuł oraz o potencjalnych skutkach klinicznych (np. potencjalnego ryzyka zakrzepów w przypadku przedawkowania)

- zachętę do zgłaszania przypadków, przyczyn i konsekwencji błędnego dawkowania

Pakiet informacji dla pacjentów stosowany przez specjalistów powinien zawierać podstawowe elementy wymienione powyżej.

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany wdrożyć plan szkoleniowy w całym kraju przed wprowadzeniem produktu do obrotu oraz zgodnie z decyzją właściwych organów państwa członkowskiego.

• **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zagwarantować wdrożenie i funkcjonowanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, przedstawionego w Module 1.8.1 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, przed skierowaniem produktu leczniczego na rynek oraz w czasie, gdy produkt jest dostępny na rynku.

Plan zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania, wyszczególnionych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z wersją 3.0 planu zarządzania ryzykiem (RMP) przedstawionego w Module 1.8.2 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, oraz we wszelkich późniejszych aktualizacjach RMP zatwierdzonych przez CHMP.

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemu zarządzania ryzykiem związanym z produktami leczniczymi stosowanymi u ludzi, zaktualizowany RMP należy przesłać w tym samym czasie, co następny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem należy ponadto dołączyć:

- jeśli uzyskano nową informację mogącą mieć wpływ na aktualną Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub działania mające na celu minimalizację ryzyka;
- w ciągu 60 dni po osiągnięciu celów kontrolnych (nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacja ryzyka);
- na żądanie EMA.

PSUR: podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedstawiania uzupełnień PSURów co 6 miesięcy o ile CHMP nie postanowi inaczej.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven
1,2 mg (60 Kj.m.)
Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Eptakog alfa (aktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Odtworzony produkt zawiera
eptakog alfa (aktywowany) (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa) 0,6 mg/ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol,
woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość:
1 fiolka z liofilizowanym eptakogiem alfa (aktywowanym) 1,2 mg i substancjami pomocniczymi,
1 fiolka 2,2 ml z wodą do wstrzykiwań,
1 strzykawka do wstrzykiwań, 3 ml,
1 łącznik fiolki do sporządzania roztworu,
1 zestaw do wlewu,
2 waciki nasączone alkoholem,
ulotka dla pacjenta z instrukcją użytkowania.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania dożylnego w pojedynczej dawce.

Zaleca się podawać natychmiast po odtworzeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać, z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikiem.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Opakowanie wewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NovoSeven

1,2 mg (60 Kj.m.)

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z proszkiem NovoSeven

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NovoSeven
1,2 mg (60 Kj.m.)
Proszek do wstrzykiwań
eptakog alfa (aktywowany)
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podawać w pojedynczej dawce.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,2 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven
2,4 mg (120 KJ.m.)
Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Eptakog alfa (aktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Odtworzony produkt zawiera
eptakog alfa (aktywowany) (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa) 0,6 mg/ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol,
woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość:
1 fiolka z liofilizowanym eptakogiem alfa (aktywowanym) 2,4 mg i substancjami pomocniczymi,
1 fiolka 4,3 ml z wodą do wstrzykiwań,
1 strzykawka do wstrzykiwań, 6 ml,
1 łącznik fiolki do sporządzania roztworu,
1 zestaw do wlewu,
2 waciki nasączone alkoholem,
ulotka dla pacjenta z instrukcją użytkowania.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania dożylnego w pojedynczej dawce.

Zaleca się podawać natychmiast po odtworzeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać, z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikiem.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/002

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Opakowanie wewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NovoSeven

2,4 mg (120 Kj.m.)

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności/

4. NUMER SERII

Nr serii:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z proszkiem NovoSeven

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NovoSeven
2,4 mg (120 Kj.m.)
Proszek do wstrzykiwań
eptakog alfa (aktywowany)
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podawać w pojedynczej dawce.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,4 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven
4,8 mg (240 KJ.m.)
Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Eptakog alfa (aktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Produkt po odtworzeniu zawiera
eptakog alfa (aktywowany) (rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa) 0,6 mg/ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol,
woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość:
1 fiolka z liofilizowanym eptakogiem alfa (aktywowanym) 4,8 mg i substancjami pomocniczymi,
1 fiolka 8,5 ml z wodą do wstrzykiwań,
1 strzykawka do wstrzykiwań, 12 ml,
1 łącznik fiolki do sporządzania roztworu,
1 zestaw do wlewu,
2 waciki nasączone alkoholem,
ulotka dla pacjenta z instrukcją użytkowania.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania dożylnego w pojedynczej dawce.

Zaleca się podawać natychmiast po odtworzeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać, z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikiem.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/003

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Opakowanie wewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NovoSeven

4,8 mg (240 Kj.m.)

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z proszkiem NovoSeven

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NovoSeven
4,8 mg (240 Kj.m.)
Proszek do wstrzykiwań
eptakog alfa (aktywowany)
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podawać w pojedynczej dawce.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4,8 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

8,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 1 mg (50 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Eptakog alfa (aktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

eptakog alfa (aktywowany) 1 mg/fiolkę (50 Kj.m.), 1 mg/ml po odtworzeniu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol, sacharoza, metionina, histydyna, woda do wstrzykiwań

Dodatkowe informacje o sacharozie dostępne w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość:

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z rozpuszczalnikiem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Stosowanie dożylnie. Do podania w pojedynczej dawce.

Zaleca się podawać natychmiast po odtworzeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać, z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikami.
W trakcie przechowywania chronić przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/004

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

NovoSeven 1 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 1 mg
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Eptakog alfa (aktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Eptakog alfa (aktywowany) 1 mg/fiolkę (50 Kj.m.), 1 mg/ml po odtworzeniu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol, sacharoza, metionina, histydyna, woda do wstrzykiwań

Dodatkowe informacje o sacharozie dostępne w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem,
1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem z oddzielnym tłokiem strzykawki,
1 łącznik fiolki do odtworzenia.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie. Do podania w pojedynczej dawce.
Zaleca się podawać natychmiast po odtworzeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać, z uwagi na możliwość uszkodzenia ampulko-strzykawki.
W trakcie przechowywania chronić przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/XXX

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

NovoSeven 1 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z proszkiem NovoSeven

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NovoSeven 1 mg (50 Kj.m.) proszek do wstrzykiwań
eptakog alfa (aktywowany)
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podawać w pojedynczej dawce.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik NovoSeven

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,1 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na ampulko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik NovoSeven

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

1
2
3
ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 2 mg (100 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Eptakog alfa (aktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

eptakog alfa (aktywowany) 2 mg/fiolkę (100 Kj.m.), 1 mg/ml po odtworzeniu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol, sacharoza, metionina, histydyna, woda do wstrzykiwań

Dodatkowe informacje o sacharozie dostępne w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość:

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z rozpuszczalnikiem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Stosowanie dożylnie. Do podania w pojedynczej dawce.

Zaleca się podawać natychmiast po odtworzeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać, z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikami.
W trakcie przechowywania chronić przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/005

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

NovoSeven 2 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 2 mg
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Eptakog alfa (aktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Eptakog alfa (aktywowany) 2 mg/fiolkę (100 Kj.m.), 1 mg/ml po odtworzeniu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol, sacharoza, metionina, histydyna, woda do wstrzykiwań

Dodatkowe informacje o sacharozie dostępne w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem,
1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem z oddzielnym tłokiem strzykawki,
1 łącznik fiolki do odtworzenia.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie. Do podania w pojedynczej dawce.
Zaleca się podawać natychmiast po odtworzeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać, z uwagi na możliwość uszkodzenia ampulko-strzykawki.
W trakcie przechowywania chronić przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/XXX

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAOLLE'A

NovoSeven 2 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z proszkiem NovoSeven

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NovoSeven 2 mg (100 Kj.m.) proszek do wstrzykiwań
eptakog alfa (aktywowany)
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podawać w pojedynczej dawce.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik NovoSeven

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,1 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na ampulko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik NovoSeven

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

1
2
3
ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 5 mg (250 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Eptakog alfa (aktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

eptakog alfa (aktywowany) 5 mg/fiolkę (250 Kj.m.), 1 mg/ml po odtworzeniu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol, sacharoza, metionina, histydyna, woda do wstrzykiwań

Dodatkowe informacje o sacharozie dostępne w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość:

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z rozpuszczalnikiem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Stosowanie dożylnie. Do podania w pojedynczej dawce.

Zaleca się podawać natychmiast po odtworzeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać, z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikami.
W trakcie przechowywania chronić przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/006

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

NovoSeven 5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 5 mg
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Eptakog alfa (aktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Eptakog alfa (aktywowany) 5 mg/fiolkę (250 Kj.m.), 1 mg/ml po odtworzeniu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol, sacharoza, metionina, histydyna, woda do wstrzykiwań

Dodatkowe informacje o sacharozie dostępne w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem,
1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem z oddzielnym tłokiem strzykawki,
1 łącznik fiolki do odtworzenia.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie. Do podania w pojedynczej dawce.
Zaleca się podawać natychmiast po odtworzeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać, z uwagi na możliwość uszkodzenia ampułko-strzykawki.
W trakcie przechowywania chronić przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/XXX

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

NovoSeven 5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z proszkiem NovoSeven

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NovoSeven 5 mg (250 Kj.m.) proszek do wstrzykiwań
eptakog alfa (aktywowany)
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podawać w pojedynczej dawce.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik NovoSeven

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5,2 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na ampulko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik NovoSeven

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 8 mg (400 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Eptakog alfa (aktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

eptakog alfa (aktywowany) 8 mg/fiolkę (400 Kj.m.), 1 mg/ml po odtworzeniu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol, sacharoza, metionina, histydyna, woda do wstrzykiwań

Dodatkowe informacje o sacharozie dostępne w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość:

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z rozpuszczalnikiem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Stosowanie dożylnie. Do podania w pojedynczej dawce.

Zaleca się podawać natychmiast po odtworzeniu roztworu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać, z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikami.
W trakcie przechowywania chronić przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/007

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

NovoSeven 8 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoSeven 8 mg
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Eptakog alfa (aktywowany)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Eptakog alfa (aktywowany) 8 mg/fiolkę (400 Kj.m.), 1 mg/ml po odtworzeniu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol, sacharoza, metionina, histydyna, woda do wstrzykiwań

Dodatkowe informacje o sacharozie dostępne w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem,
1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem z oddzielnym tłokiem strzykawki,
1 łącznik fiolki do odtworzenia.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie. Do podania w pojedynczej dawce.
Zaleca się podawać natychmiast po odtworzeniu roztworu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać, z uwagi na możliwość uszkodzenia ampułko-strzykawki.
W trakcie przechowywania chronić przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/006/XXX

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

NovoSeven 8 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z proszkiem NovoSeven

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NovoSeven 8 mg (400 Kj.m.) proszek do wstrzykiwań
eptakog alfa (aktywowany)
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podawać w pojedynczej dawce.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

8 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik NovoSeven

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

8,1 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na ampulko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik NovoSeven

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

8 ml

6. INNE

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

NovoSeven 1,2 mg (60 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

NovoSeven 2,4 mg (120 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

NovoSeven 4,8 mg (240 Kj.m.) Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

eptakog alfa (aktywowany)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać. Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja. Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet, jeśli objawy ich choroby są takie same. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest NovoSeven i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem NovoSeven
3. Jak stosować NovoSeven
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać NovoSeven
6. Inne informacje

Na odwrocie strony: instrukcja stosowania NovoSeven.

1. CO TO JEST NOVOSEVEN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

NovoSeven jest czynnikiem krzepnięcia krwi. Działa powodując krzepnięcie krwi w miejscu krwawienia, kiedy własne czynniki krzepnięcia organizmu nie działają.

Lek NovoSeven jest stosowany w leczeniu epizodów krwawień i zapobieganiu nadmiernemu krwawieniu podczas operacji lub innych inwazyjnych zabiegów:

- u pacjentów z hemofilią wrodzoną, którzy nie odpowiadają na leczenie czynnikami VIII lub IX (z powodu obecności inhibitorów czynników krzepnięcia VIII lub IX lub u pacjentów, u których występuje ryzyko odpowiedzi szybkim i znaczącym wzrostem inhibitorów na wstrzyknięty produkt czynnika VIII lub IX),
- u pacjentów z hemofilią nabytą,
- u pacjentów z niedoborem czynnika VII,
- u pacjentów z trombastenią Glanzmanna (skaza krwotoczna), która nie poddaje się skutecznemu leczeniu przy pomocy przetoczenia płytek krwi.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM NOVOSEVEN

Nie stosować NovoSeven w przypadku:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na którykolwiek ze składników NovoSeven lub
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko pochodzące od myszy, chomika lub bydła.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania NovoSeven i poinformować lekarza:

- jeśli pacjent w ostatnim czasie był poddany operacji,
- jeśli pacjent niedawno uległ wypadkowi,

- jeśli tętnice są zwężone w wyniku choroby,
- jeśli występuje ciężka choroba wątroby,
- jeśli pacjent ma ciężkie zakażenie krwi.

Pacjenci predysponowani do rozlanego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC, choroba w której skrzepliny rozwijają się w krążącej krwi) powinni być starannie monitorowani.

Jeżeli krwawienia nie udaje się zatrzymać, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Jeśli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta, powinien on o tym poinformować lekarza przed zastosowaniem produktu.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu NovoSeven i koncentratów czynników krzepnięcia.

Doświadczenie z jednoczesnym stosowaniem produktu NovoSeven i leków zmniejszających tempo rozpuszczania zakrzepów jest ograniczone, w przypadku stosowania takich leków należy zasięgnąć porady lekarskiej przed użyciem NovoSeven.

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem NovoSeven.

3. JAK STOSOWAĆ LEK NOVOSEVEN

NovoSeven należy wstrzykiwać dożylnie. W przypadku ciężkich krwotoków NovoSeven będzie podawany przez lekarza albo pielęgniarkę w ambulatorium lub w szpitalu. W przypadku średnich lub umiarkowanych krwawień, pacjent może otrzymać lek do stosowania w domu, jeśli to konieczne.

Nie należy stosować produktu samodzielnie dłużej niż 24 godziny bez konsultacji z lekarzem:

- za każdym razem, kiedy pacjent stosuje NovoSeven, powinien poinformować o tym lekarza lub najbliższy szpital, aby leczenie mogło być monitorowane,
- jeśli krwawienia nie udaje się zahamować, pacjent powinien być leczony w szpitalu.

Dawkowanie:

Lekarz ustali dawkę początkową na podstawie masy ciała i stanu ogólnego pacjenta.

W przypadku hemofilii:

Dawka wynosi zwykle 90 µg na kg masy ciała na każde wstrzyknięcie.

Alternatywnie lekarz może również zalecić podanie pojedynczej dawki 270 µg na kg masy ciała, jednak nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów w podeszłym wieku w podawaniu tej dawki. Leczenie w warunkach domowych nie powinno przekroczyć 24 godzin.

W przypadku niedoboru czynnika VII:

dawka wynosi zwykle 15 do 30 µg na kg masy ciała na każde wstrzyknięcie.

W przypadku trombastenii Glanzmanna:

dawka wynosi zwykle 90 µg (od 80 do 120 µg) na kg masy ciała na każde wstrzyknięcie.

Dla wszystkich pacjentów stosujących NovoSeven:

- pacjent powinien poinformować lekarza, kiedy zastosował produkt i jak długo już go stosuje;
- pierwszą dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu krwawienia;
- lekarz może zmienić wielkość dawki.

Jeśli zastosowano większą niż zalecaną dawkę NovoSeven:

Jeżeli została wstrzyknięta zbyt duża dawka NovoSeven, pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pominięto dawkę NovoSeven:

Jeżeli dawka NovoSeven została pominięta lub, jeśli pacjent chce przerwać leczenie, powinien skontaktować się z lekarzem.

Sporządzanie roztworu i wykonanie wstrzyknięcia

Szczegółowe informacje na odwrocie.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, NovoSeven może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Reakcje nadwrażliwości należą do rzadko zgłaszanych (pomiędzy 1/10 000 i 1/1 000 dawek).

Ponadto zaobserwowano następujące poważne działania niepożądane:

- zakrzepica tętnicza lub wewnątrżsercowa prowadząca do zawałów serca lub udarów,
- zakrzepica żylna, w płucach, kończynach dolnych lub miejscu podania,
- zatory w wątrobie występowały przeważnie u pacjentów z chorobami wątroby lub poddanych zabiegom chirurgicznym wątroby,
- reakcje anafilaktyczne.

W zdecydowanej większości zgłaszanych przypadków, pacjenci byli predysponowani do powstawania zaburzeń zakrzepowych z powodu istniejących już czynników ryzyka.

Należy poinformować lekarza o występowaniu reakcji nadwrażliwości, ponieważ może zaistnieć potrzeba staranniejszego monitorowania.

Mniej ciężkie działania niepożądane

Działania niepożądane takie jak alergiczne odczyny skóry, gorączka, nieadekwatna odpowiedź na leczenie były obserwowane niezbyt często (pomiędzy 1/1 000 i 1/100 dawek).

Zmiany w funkcjonowaniu wątroby wykazane w badaniach krwi i nudności były rzadko obserwowane (pomiędzy 1/10 000 i 1/1 000 dawek).

Należy poinformować lekarza o wystąpieniu objawów niepożądanych, niezależnie od tego czy są wymienione czy niewymienione w tej ulotce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ NOVOSEVEN

- Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- NovoSeven przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
- Nie zamrażać z uwagi na możliwość uszkodzenia fiołki z rozpuszczalnikiem.
- Nie stosować produktu po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na pudełku i etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Chociaż NovoSeven jest stabilny przez 24 godziny po sporządzeniu, należy go zużyć natychmiast, aby uniknąć zakażenia. Jeżeli nie będzie zużyty natychmiast, należy przechowywać fiołkę wraz z przymocowaną strzykawką w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż przez 24 godziny. Nie należy przechowywać roztworu bez konsultacji z lekarzem.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek NovoSeven

- Substancją czynną leku jest rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (aktywowany eptakog alfa).
- Inne składniki proszku to: sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol, kwas solny i sodu wodorotlenek. Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera: 1,2 mg/fiolkę (co odpowiada 60 Kj.m./fiolkę), 2,4 mg/fiolkę (co odpowiada 120 Kj.m./fiolkę) lub 4,8 mg/fiolkę (co odpowiada 240 Kj.m./fiolkę).

Po odtworzeniu (rozpuszczeniu) 1 ml roztworu zawiera 0,6 mg eptakogu alfa (aktywowanego). 1 Kj.m. odpowiada 1000 j.m. (jednostek międzynarodowych).

Jak wygląda lek NovoSeven i co zawiera opakowanie

Fiolka z proszkiem zawiera biały proszek, natomiast fiolka z wodą zawiera czysty, bezbarwny roztwór. Sporządzony roztwór do wstrzykiwań jest bezbarwny. Nie stosować odtworzonego roztworu w przypadku, gdy widoczne są nierozpuszczalne zanieczyszczenia lub zaobserwowano zmianę barwy.

Każde opakowanie leku NovoSeven zawiera:

- 1 fiolkę z białym proszkiem (NovoSeven) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- 1 fiolkę z wodą (woda do wstrzykiwań) do sporządzania roztworu,
- 1 jałowy łącznik do sporządzania roztworu,
- 1 jałową strzykawkę jednorazowego użytku do sporządzania i podania roztworu,
- 1 jałowy zestaw do wlewu,
- 2 waciki nasączone alkoholem.

Wielkości opakowań: 1,2 mg (60 Kj.m.), 2,4 mg (120 Kj.m.) i 4,8 mg (240 Kj.m.).

Proszę zobaczyć na opakowaniu zewnętrznym, jaka jest wielkość tego opakowania.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

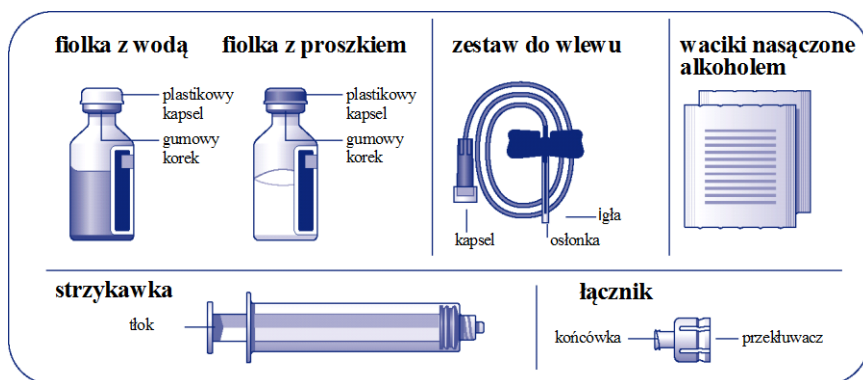
Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dania

Data zatwierdzenia ulotki:

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU NOVOSEVEN



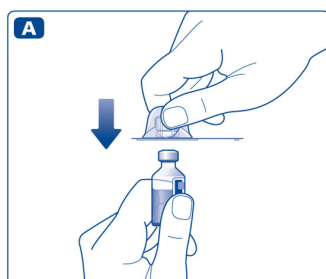
Sporządzanie roztworu

Umyć ręce. Doprowadzić fiolki z proszkiem i wodą do temperatury pokojowej, (ale nie wyższej niż 37°C) trzymając fiolki w dłoniach. Usunąć plastikowe kapsle z obu fiolek. Jeśli kapsle są uszkodzone lub ich nie ma, nie używać fiolek. Przetrzeć gumowe korki na fiolkach wacikami nasączonymi alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.

A

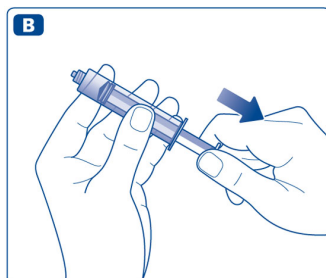
Zdjąć ochronną papierową osłonkę z łącznika fiolek bez wyjmowania go z ochronnej osłonki. Przymocować łącznik do fiolki z wodą. Uważać, aby nie dotknąć przekłuwacza łącznika.

Po przymocowaniu, zdjąć ochronną osłonkę z łącznika fiolek.



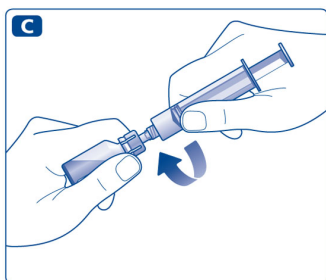
B

Odciągnąć tłok na objętość równą objętości rozpuszczalnika w fioлке z wodą, nabrać powietrze do strzykawki (ml odpowiadają cm^3 na strzykawce).



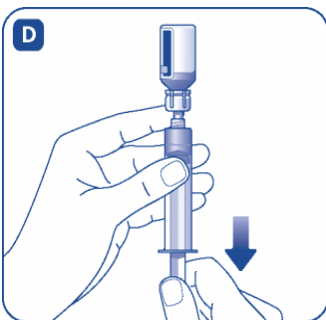
C

Przykręcić strzykawkę do łącznika fiolek przymocowanego do fiolki z wodą. Wstrzyknąć powietrze do fiolki, wciskając tłok do momentu, aż będzie wyczuwalny wyraźny opór.



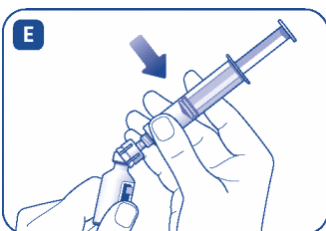
D

Trzymając fiolkę do góry dnem, odciągnąć tłok i nabrać całą objętość wody do strzykawki.



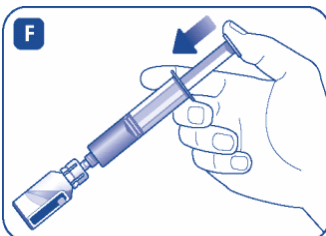
E

Usunąć pustą fiolkę z wodą, przechylając strzykawkę razem z łącznikiem w celu zdjęcia ich z pustej fiołki.



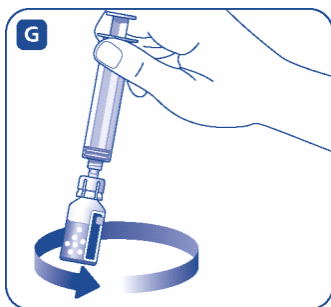
F

Nałożyć łącznik, z przymocowaną przez cały czas strzykawką, na fiolkę z proszkiem. Trzymać strzykawkę nieznacznie pochyloną z fiolką skierowaną na dół. Powoli wciskać tłok, aby wstrzyknąć wodę do fiołki z proszkiem. Upewnić się, że strumień płynu nie jest kierowany bezpośrednio na proszek NovoSeven, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny.



G

Delikatnie obracać fiolkę do momentu, aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się mieszaniny. Przed podaniem należy sprawdzić czy nie zawiera widocznych, nierozpuszczalnych zanieczyszczeń lub nie zmienił barwy. Jeżeli tak się stało, nie stosować produktu.

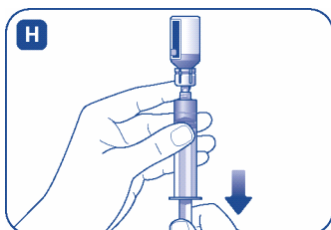


Chociaż NovoSeven jest stabilny przez 24 godziny po sporządzeniu, należy go zużyć natychmiast, aby uniknąć zakażenia. Jeżeli nie będzie zużyty natychmiast, należy przechowywać fiolkę wraz z przymocowaną strzykawką w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż przez 24 godziny. Nie należy przechowywać roztworu bez konsultacji z lekarzem.

Wstrzyknięcie roztworu

H

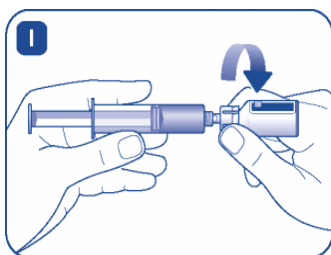
Przed obróceniem strzykawki do góry dnem upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty (może zostać wypchnięty przez powietrze pod ciśnieniem znajdujące się w strzykawce). Trzymając strzykawkę z fiolką do góry dnem, odciągnąć tłok, aby nabrać całą objętość roztworu do strzykawki.



I

Odkręcić łącznik razem z opróżnioną fiolką.

NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Podczas wykonywania wstrzyknięcia należy stosować się do zaleceń pracowników służby zdrowia.



J

Bezpiecznie wyrzucić strzykawkę, łącznik, fiolki, zestaw do wlewu oraz inne nieużyte produkty, przestrzegając zaleceń pracowników służby zdrowia.



ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

NovoSeven 1 mg (50 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
NovoSeven 2 mg (100 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

NovoSeven 5 mg (250 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

NovoSeven 8 mg (400 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

eptakog alfa (aktywowany)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet, jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest NovoSeven i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem NovoSeven
3. Jak stosować NovoSeven
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać NovoSeven
6. Inne informacje

Na odwrocie strony: instrukcja stosowania NovoSeven.

1. CO TO JEST NOVOSEVEN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

NovoSeven jest czynnikiem krzepnięcia krwi. Działa powodując krzepnięcie krwi w miejscu krwawienia, kiedy własne czynniki krzepnięcia organizmu nie działają.

Lek NovoSeven jest stosowany w leczeniu przypadków krwawień i zapobieganiu nadmiernemu krwawieniu podczas operacji lub innych inwazyjnych zabiegów:

- u pacjentów z hemofilią wrodzoną, którzy nie odpowiadają na leczenie czynnikami VIII lub IX (z powodu obecności inhibitorów czynników krzepnięcia VIII lub IX lub u pacjentów, u których występuje ryzyko odpowiedzi szybkim i znaczącym wzrostem inhibitorów na wstrzyknięty produkt czynnika VIII lub IX),
- u pacjentów z hemofilią nabytą,
- u pacjentów z niedoborem czynnika VII,
- u pacjentów z trombastenią Glanzmanna (skaza krwotoczna), która nie poddaje się skutecznemu leczeniu przy pomocy przetoczenia płytek krwi.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM NOVOSEVEN

Nie stosować NovoSeven w przypadku:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na którykolwiek ze składników NovoSeven lub
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko pochodzące od myszy, chomika lub bydła.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania NovoSeven i poinformować lekarza:

- jeśli pacjent w ostatnim czasie był poddany operacji,

- jeśli pacjent niedawno uległ wypadkowi,
- jeśli tętno jest zbyt niskie w wyniku choroby,
- jeśli występuje ciężka choroba wątroby,
- jeśli pacjent ma ciężkie zakażenie krwi.

Pacjenci predysponowani do rozlanego krwawienia (DIC, choroba, w której skrzepiny rozwijają się w krążącej krwi) powinni być starannie monitorowani. Jeżeli krwawienia nie udaje się zatrzymać, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Jeżeli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta, powinien on o tym poinformować lekarza przed zastosowaniem produktu.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu NovoSeven i koncentratów czynników krzepnięcia.

Doświadczenie z jednoczesnym stosowaniem produktu NovoSeven i leków zmniejszających tempo rozpuszczania zakrzepów jest ograniczone. W przypadku stosowania takich leków należy zasięgnąć porady lekarskiej przed użyciem NovoSeven.

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem NovoSeven.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku NovoSeven

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku NovoSeven.

3. JAK STOSOWAĆ LEK NOVOSEVEN

NovoSeven należy wstrzykiwać dożylnie.

W przypadku ciężkich krwotoków NovoSeven będzie podawany przez lekarza albo pielęgniarkę w ambulatorium lub w szpitalu. W przypadku średnich lub umiarkowanych krwawień, pacjent może otrzymać lek do stosowania w domu, jeśli to konieczne.

Nie należy stosować produktu samodzielnie dłużej niż 24 godziny bez konsultacji z lekarzem:

- za każdym razem, kiedy pacjent stosuje NovoSeven, powinien poinformować o tym lekarza lub najbliższy szpital, aby leczenie mogło być monitorowane,
- jeśli krwawienia nie udaje się zahamować, pacjent powinien być leczony w szpitalu.

Dawkowanie:

Lekarz ustali dawkę początkową na podstawie masy ciała i stanu ogólnego pacjenta.

W przypadku hemofilii:

Dawka wynosi zwykle 90 µg na kg masy ciała na każde wstrzyknięcie.

Jako alternatywę lekarz może również zalecić podanie pojedynczej dawki 270 µg na kg masy ciała, jednak nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów w podanym wieku w podawaniu tej dawki.

Leczenie w warunkach domowych nie powinno przekroczyć 24 godzin.

W przypadku niedoboru czynnika VII:

Dawka wynosi zwykle 15 do 30 µg na kg masy ciała na każde wstrzyknięcie.

W przypadku trombastenii Glanzmanna:

Dawka wynosi zwykle 90 µg (od 80 do 120 µg) na kg masy ciała na każde wstrzyknięcie.

Dla wszystkich pacjentów stosujących NovoSeven:

- pacjent powinien poinformować lekarza, kiedy zastosował produkt i jak długo już go stosuje;
- pierwszą dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu krwawienia;
- lekarz może zmienić wielkość dawki.

Jeśli zastosowano większą niż zalecana dawkę NovoSeven:

Jeżeli została wstrzyknięta zbyt duża dawka NovoSeven, pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pominięto dawkę NovoSeven:

Jeżeli dawka NovoSeven została pominięta, lub jeśli pacjent chce przerwać leczenie, powinien skontaktować się z lekarzem.

Sporządzanie roztworu i wykonanie wstrzyknięcia

Szczegółowe informacje na odwrocie.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, NovoSeven może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Reakcje nadwrażliwości należą do rzadko zgłaszanych (pomiędzy 1/10 000 i 1/1 000 dawek).

Ponadto zaobserwowano następujące poważne działania niepożądane:

- zakrzepica tętnicza lub wewnątrznaczyniowa prowadząca do zawałów serca lub udarów,
- zakrzepica żylna w płucach, kończynach dolnych lub miejscu podania,
- zatory w wątrobie występowały przeważnie u pacjentów z chorobami wątroby lub poddanych zabiegom chirurgicznym wątroby,
- reakcje anafilaktyczne.

W zdecydowanej większości zgłaszanych przypadków, pacjenci byli predysponowani do powstawania zaburzeń zakrzepowych z powodu istniejących już czynników ryzyka.

Należy poinformować lekarza o występowaniu reakcji nadwrażliwości, ponieważ może zaistnieć potrzeba staranniejszego monitorowania.

Mniej ciężkie działania niepożądane

Działania niepożądane takie jak alergiczne odczyny skóry, gorączka, nieadekwatna odpowiedź na leczenie były obserwowane niezbyt często (pomiędzy 1/1 000 i 1/100 dawek).

Zmiany w funkcjonowaniu wątroby wykazane w badaniach krwi i nudności były rzadko obserwowane (pomiędzy 1/10 000 i 1/1 000 dawek).

Należy poinformować lekarza o wystąpieniu objawów niepożądanych, niezależnie od tego czy są wymienione czy niewymienione w tej ulotce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ NOVOSEVEN

- Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Proszek i rozpuszczalnik przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
- Proszek i rozpuszczalnik chronić przed światłem.
- Nie zamrażać z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikiem.
- Chociaż NovoSeven jest stabilny przez 24 godziny po sporządzeniu, należy go użyć

natychmiast, aby uniknąć zakażenia. Jeżeli nie będzie zużyty natychmiast, należy przechowywać fiolkę wraz z przymocowaną strzykawką w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż przez 24 godziny. Nie należy przechowywać roztworu bez konsultacji z lekarzem.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek NovoSeven

- Substancją czynną leku jest rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (aktywowany eptakog alfa).
- Inne składniki proszku to: sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol, sacharoza, metionina, kwas solny, sodu wodorotlenek. Składniki rozpuszczalnika: histydyna, kwas solny, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera: 1 mg/fiolkę (co odpowiada 50 Kj.m./fiolkę), 2 mg/fiolkę (co odpowiada 100 Kj.m./fiolkę), 5 mg/fiolkę (co odpowiada 250 Kj.m./fiolkę) lub 8 mg/fiolkę (co odpowiada 400 Kj.m./fiolkę).

Po odtworzeniu (rozpuszczeniu) 1 ml roztworu zawiera 1 mg eptakogu alfa (aktywowanego). 1 Kj.m. odpowiada 1000 j.m. (jednostek międzynarodowych).

Jak wygląda lek NovoSeven i co zawiera opakowanie

Fiolka z proszkiem zawiera biały proszek, natomiast fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera czysty, bezbarwny roztwór. Sporządzony roztwór do wstrzykiwań jest bezbarwny. Nie stosować odtworzonego roztworu w przypadku, gdy widoczne są nierozpuszczalne zanieczyszczenia lub zaobserwowano zmianę barwy.

Każde opakowanie leku NovoSeven zawiera:

- 1 fiolkę z białym proszkiem do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem do odtworzenia roztworu.

Wielkości opakowań: 1 mg (50 Kj.m.), 2 mg (100 Kj.m.), 5 mg (250 Kj.m.) i 8 mg (400 Kj.m.). Należy sprawdzić na opakowaniu zewnętrznym, jaka jest wielkość tego opakowania.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

Data zatwierdzenia ulotki:

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU NOVOSEVEN

Fiolka z rozpuszczalnikiem



Fiolka z proszkiem

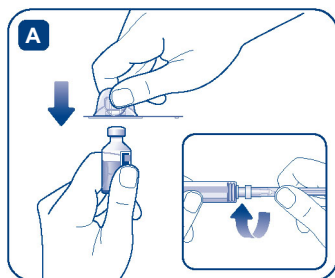


Sporządzanie roztworu

Należy umyć ręce. Fiolki z proszkiem NovoSeven i rozpuszczalnikiem powinny mieć podczas odtwarzania temperaturę pokojową. Należy usunąć plastikowe kapsle z obu fiolek. Jeśli kapsle są uszkodzone lub ich nie ma, nie używać fiolek. Przetrzeć gumowe korki na fiolkach wacikami nasączonymi alkoholem i pozostawić do wyschnięcia. Należy używać strzykawki w odpowiednim rozmiarze i łącznika, igły (20 - 26G) lub innych odpowiednich wyrobów medycznych.

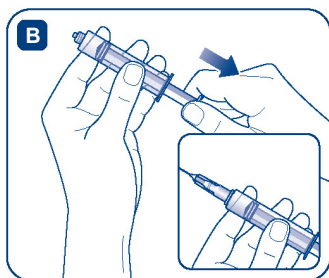
A

Zdjąć ochronną papierową osłonkę z łącznika bez wyjmowania go z ochronnej osłonki. Przymocować łącznik do fiolki z rozpuszczalnikiem, a następnie zdjąć ochronną osłonkę z łącznika. Uważać, aby nie dotknąć końcówki łącznika. W przypadku użycia igły, wyjąć igłę z opakowania bez zdejmowania ochronnej osłonki. Przykręcić igłę do strzykawki.



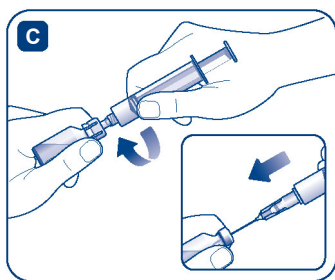
B

Odciągając tłok na objętość równą objętości rozpuszczalnika w fiolce z rozpuszczalnikiem, nabrać powietrze do strzykawki, (ml odpowiadają cm^3 na strzykawce).



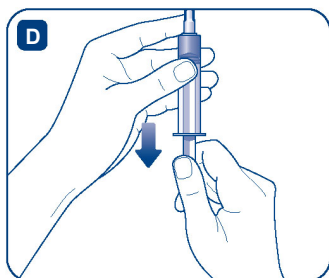
C

Przymocować strzykawkę do łącznika z fiolką z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia igły, zdjąć osłonkę, wbić igłę w gumowy korek. Uważać, aby nie dotknąć końca igły. Wstrzyknąć powietrze do fiolki, wciskając tłok do momentu, aż będzie wyczuwalny wyraźny opór.



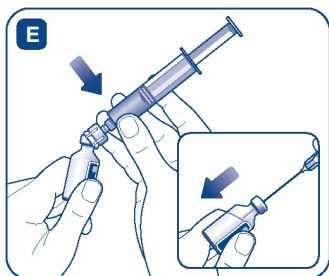
D

Trzymać fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem. W przypadku użycia igły upewnić się, że koniec igły zanurzony jest w rozpuszczalniku. Odciągnąć tłok i nabrać całą objętość rozpuszczalnika do strzykawki.



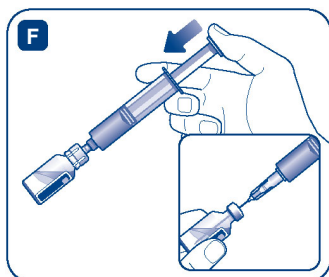
E

Usunąć pustą fiolkę z rozpuszczalnikiem. W przypadku użycia łącznika, przechylić strzykawkę by odłączyć ją od fiolki.



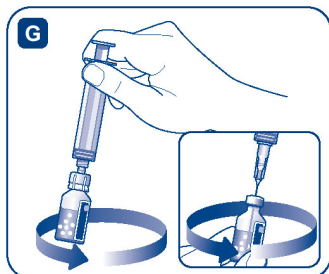
F

Dołączyć strzykawkę z łącznikiem lub igłą do fiolki z proszkiem. W przypadku użycia igły należy wbić ją w środek gumowego korka. Trzymać strzykawkę z fiolką nieznacznie pochyloną i skierowaną do dołu. Powoli wciskać tłok tak, aby wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem. Upewnić się, że strumień płynu nie jest kierowany bezpośrednio na proszek NovoSeven, ponieważ mogłoby to spowodować pienie się mieszaniny.



G

Delikatnie obracać fiolkę do momentu, aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienie się mieszaniny. Przed podaniem należy sprawdzić czy roztwór nie zawiera widocznych, nierozpuszczalnych zanieczyszczeń lub nie zmienił barwy. Jeżeli tak się stało, nie stosować produktu. Odtworzony roztwór NovoSeven jest przezroczysty i bezbarwny. Trzymać łącznik lub igłę przymocowaną do fiolki.

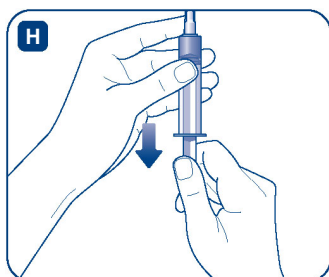


Chociaż, NovoSeven jest stabilny przez 24 godziny po sporządzeniu, należy go zużyć natychmiast, aby uniknąć zakażenia. Jeżeli nie będzie zużyty natychmiast, należy przechowywać fiolkę wraz z przymocowaną strzykawką w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż przez 24 godziny. Nie należy przechowywać roztworu bez konsultacji z lekarzem.

Wstrzyknięcie roztworu

H

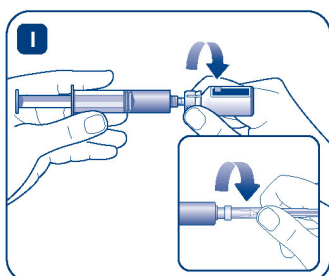
Przed obróceniem strzykawki do góry dnem upewnić się, że tłok jest całkowicie wciśnięty (może zostać wypchnięty przez powietrze pod ciśnieniem znajdujące się w strzykawce). W przypadku użycia igły należy, upewnić się, że koniec igły zanurzony jest w roztworze. Trzymając strzykawkę z fiolką do góry dnem, odciągnąć tłok, aby nabrać całą objętość roztworu do strzykawki.



I

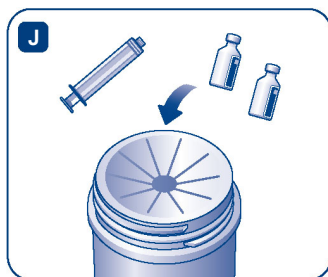
W przypadku użycia łącznika, należy go odkręcić wraz z pustą fiolką od strzykawki. W przypadku użycia igły, należy wyjąć ją z fiolki, założyć osłonkę, następnie odkręcić igłę od strzykawki.

NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia. Podczas wykonywania wstrzyknięcia należy stosować się do zaleceń pracowników służby zdrowia.



J

Bezpiecznie wyrzucić strzykawkę, fiolki, oraz inne nieużyte produkty, przestrzegając zaleceń pracowników służby zdrowia.



ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

NovoSeven 1 mg (50 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
NovoSeven 2 mg (100 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

NovoSeven 5 mg (250 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

NovoSeven 8 mg (400 Kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

eptakog alfa (aktywowany)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek NovoSeven i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NovoSeven
3. Jak stosować lek NovoSeven
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NovoSeven
6. Inne informacje

Na odwrocie strony: instrukcja stosowania NovoSeven.

1. CO TO JEST LEK NOVOSEVEN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

NovoSeven jest czynnikiem krzepnięcia krwi. Działa powodując krzepnięcie krwi w miejscu krwawienia, kiedy własne czynniki krzepnięcia organizmu nie działają.

Lek NovoSeven jest stosowany w leczeniu przypadków krwawień i zapobieganiu nadmiernemu krwawieniu podczas operacji lub innych inwazyjnych zabiegów:

- u pacjentów z hemofilią wrodzoną, którzy nie odpowiadają na leczenie czynnikami VIII lub IX (z powodu obecności inhibitorów czynników krzepnięcia VIII lub IX lub u pacjentów, u których występuje ryzyko odpowiedzi szybkim i znaczącym wzrostem inhibitorów na wstrzyknięty produkt czynnika VIII lub IX),
- u pacjentów z hemofilią nabytą,
- u pacjentów z niedoborem czynnika VII,
- u pacjentów z trombastenią Glanzmanna (skaza krwotoczna), która nie poddaje się skutecznemu leczeniu przy pomocy przetoczenia płytek krwi.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NOVOSEVEN

Nie stosować NovoSeven w przypadku:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na którykolwiek ze składników NovoSeven lub
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko pochodzące od myszy, chomika lub bydła.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania NovoSeven i poinformować lekarza:

- jeśli pacjent w ostatnim czasie był poddany operacji,

- jeśli pacjent niedawno uległ wypadkowi,
- jeśli tętno jest zbyt niskie w wyniku choroby,
- jeśli występuje ciężka choroba wątroby,
- jeśli pacjent ma ciężkie zakażenie krwi.

Pacjenci predysponowani do rozlanego krwawienia śródnaczyniowego (DIC, choroba, w której skrzepiny rozwijają się w krążącej krwi) powinni być starannie monitorowani. Jeżeli krwawienia nie udaje się zatrzymać, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Jeżeli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta, powinien on o tym poinformować lekarza prowadzącego przed zastosowaniem produktu.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu NovoSeven i koncentratów czynników krzepnięcia.

Doświadczenie z jednoczesnym stosowaniem produktu NovoSeven i leków zmniejszających tempo rozpuszczania zakrzepów jest ograniczone. W przypadku stosowania takich leków należy zasięgnąć porady lekarskiej przed użyciem NovoSeven.

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem leku NovoSeven.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku NovoSeven

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku NovoSeven.

3. JAK STOSOWAĆ LEK NOVOSEVEN

NovoSeven należy wstrzykiwać dożylnie.

W przypadku ciężkich krwotoków NovoSeven będzie podawany przez lekarza albo pielęgniarkę w ambulatorium lub w szpitalu. W przypadku średnich lub umiarkowanych krwawień, pacjent może otrzymać lek do stosowania w domu, jeśli to konieczne.

Nie należy stosować produktu samodzielnie dłużej niż 24 godziny bez konsultacji z lekarzem:

- za każdym razem, kiedy pacjent stosuje NovoSeven, powinien poinformować o tym lekarza lub najbliższy szpital, aby leczenie mogło być monitorowane,
- jeśli krwawienia nie udaje się zahamować, pacjent powinien być leczony w szpitalu.

Dawkowanie:

Lekarz ustali dawkę początkową na podstawie masy ciała i stanu ogólnego pacjenta.

W przypadku hemofilii:

Dawka wynosi zwykle 90 µg na kg masy ciała na każde wstrzyknięcie. Jako alternatywę lekarz może również zalecić podanie pojedynczej dawki 270 µg na kg masy ciała, jednak nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów w podeszłym wieku w podawaniu tej dawki.

Leczenie w warunkach domowych nie powinno przekroczyć 24 godzin.

W przypadku niedoboru czynnika VII:

Dawka wynosi zwykle 15 do 30 µg na kg masy ciała na każde wstrzyknięcie.

W przypadku trombastenii Glanzmanna:

Dawka wynosi zwykle 90 µg (od 80 do 120 µg) na kg masy ciała na każde wstrzyknięcie.

Dla wszystkich pacjentów stosujących NovoSeven:

- pacjent powinien poinformować lekarza, kiedy zastosował produkt i jak długo już go stosuje;
- pierwszą dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu krwawienia;
- lekarz może zmienić wielkość dawki.

Jeśli zastosowano większą niż zalecana dawkę NovoSeven:

Jeżeli została wstrzyknięta zbyt duża dawka NovoSeven, pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pominięto dawkę NovoSeven:

Jeżeli dawka NovoSeven została pominięta, lub jeśli pacjent chce przerwać leczenie, powinien skontaktować się z lekarzem.

Sporządzanie roztworu i wykonanie wstrzyknięcia

Szczegółowe informacje na odwrocie.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, NovoSeven może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Reakcje nadwrażliwości należą do rzadko zgłaszanych (pomiędzy 1/10 000 i 1/1 000 dawek).

Ponadto zaobserwowano następujące poważne działania niepożądane:

- zakrzepica tętnicza lub wewnątrznaczyniowa prowadząca do zawałów serca lub udarów,
- zakrzepica żylna w płucach, kończynach dolnych lub miejscu podania,
- zatory w wątrobie występowały przeważnie u pacjentów z chorobami wątroby lub poddanych zabiegom chirurgicznym wątroby,
- reakcje anafilaktyczne.

W zdecydowanej większości zgłaszanych przypadków, pacjenci byli predysponowani do powstawania zaburzeń zakrzepowych z powodu istniejących już czynników ryzyka.

Należy poinformować lekarza o występowaniu reakcji nadwrażliwości, ponieważ może zaistnieć potrzeba staranniej monitorowania.

Mniej ciężkie działania niepożądane

Działania niepożądane takie jak alergiczne odczyny skóry, gorączka, nieadekwatna odpowiedź na leczenie były obserwowane niezbyt często (pomiędzy 1/1 000 i 1/100 dawek).

Zmiany w funkcjonowaniu wątroby wykazane w badaniach krwi i nudności były rzadko obserwowane (pomiędzy 1/10 000 i 1/1 000 dawek).

Należy poinformować lekarza o wystąpieniu objawów niepożądanych, niezależnie od tego czy są wymienione czy niewymienione w tej ulotce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NOVOSEVEN

- Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Proszek i rozpuszczalnik przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
- Proszek i rozpuszczalnik chronić przed światłem.
- Nie zamrażać z uwagi na możliwość uszkodzenia fiolki z rozpuszczalnikiem.
- NovoSeven należy podać natychmiast po odtworzeniu proszku w rozpuszczalniku, aby uniknąć zakażenia. Jeżeli nie jest możliwe podanie leku natychmiast po odtworzeniu, należy

przechowywać go w fiolce wraz z przymocowanym łącznikiem fiolki i strzykawką w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż przez 24 godziny. Nie zamrażać odtworzonego roztworu NovoSeven i chronić przed światłem. Nie należy przechowywać roztworu bez konsultacji z lekarzem lub pielęgniarką.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek NovoSeven

- Substancją czynną leku jest rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (aktywowany eptakog alfa).
- Inne składniki proszku to: sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, glicyloglicyna, polisorbat 80, mannitol, sacharoza, metionina, kwas solny, sodu wodorotlenek. Składniki rozpuszczalnika: histydyna, kwas solny, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera: 1 mg/fiolkę (co odpowiada 50 Kj.m./fiolkę), 2 mg/fiolkę (co odpowiada 100 Kj.m./fiolkę), 5 mg/fiolkę (co odpowiada 250 Kj.m./fiolkę) lub 8 mg/fiolkę (co odpowiada 400 Kj.m./fiolkę).

Po odtworzeniu (rozpuszczeniu) 1 ml roztworu zawiera 1 mg eptakogu alfa (aktywowanego). 1 Kj.m. odpowiada 1000 j.m. (jednostek międzynarodowych).

Jak wygląda lek NovoSeven i co zawiera opakowanie

Fiolka z proszkiem zawiera biały proszek, natomiast ampułko-strzykawka zawiera przejrzysty, bezbarwny roztwór. Odtworzony roztwór jest bezbarwny. Nie stosować odtworzonego roztworu w przypadku, gdy zaobserwowano w nim nierozpuszczalne zanieczyszczenia lub zmianę barwy.

Każde opakowanie leku NovoSeven zawiera:

- 1 fiolkę z białym proszkiem do odtworzenia roztworu do wstrzykiwań,
- 1 łącznik fiolki,
- 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem do odtworzenia roztworu,
- 1 tłok strzykawki.

Wielkości opakowań: 1 mg (50 Kj.m.), 2 mg (100 Kj.m.), 5 mg (250 Kj.m.) i 8 mg (400 Kj.m.). Należy sprawdzić na opakowaniu zewnętrznym, jaka jest wielkość tego opakowania.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Instrukcja stosowania leku NovoSeven

NALEŻY ZAPOZNAĆ SIĘ Z TREŚCIĄ INSTRUKCJI PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NOVOSEVEN

Lek NovoSeven jest dostępny w postaci proszku. Przed wstrzyknięciem (podaniem) lek należy odtworzyć (wymieszać) z rozpuszczalnikiem dostarczonym w strzykawce. Rozpuszczalnik jest roztworem histydyny. Odtworzony roztwór NovoSeven należy wstrzyknąć do żyły (wstrzyknięcie dożylnie). Materiały w opakowaniu przeznaczone są do odtworzenia i przygotowania do wstrzyknięcia leku NovoSeven.

Potrzebny jest także zestaw do wlewu (przewód i igła motylkowa), jałowe waciki nasączone alkoholem, gaziki i opatrunek samoprzylepny.

Nie stosować materiałów bez odpowiedniego szkolenia przeprowadzonego przez lekarza lub pielęgniarkę.

Należy zawsze stosować zasady aseptyki (czyste i wolne od mikroorganizmów techniki). Ważne jest, aby umyć ręce i zapewnić czystość w miejscu wykonania wstrzyknięcia.

Nie należy otwierać opakowania, jeśli nie jest się gotowym do jego użycia.

Materiały są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Zawartość

Zestaw zawiera:

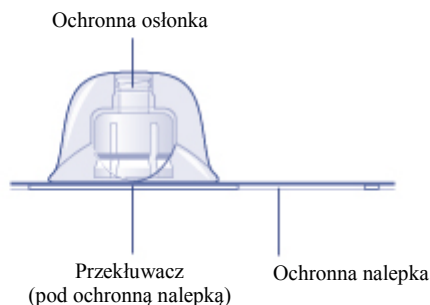
- fiolkę z proszkiem NovoSeven,
- łącznik fiolki,
- ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem,
- tłok strzykawki (umieszczony pod strzykawką).

Przegląd zestawu

Fiolka z proszkiem NovoSeven

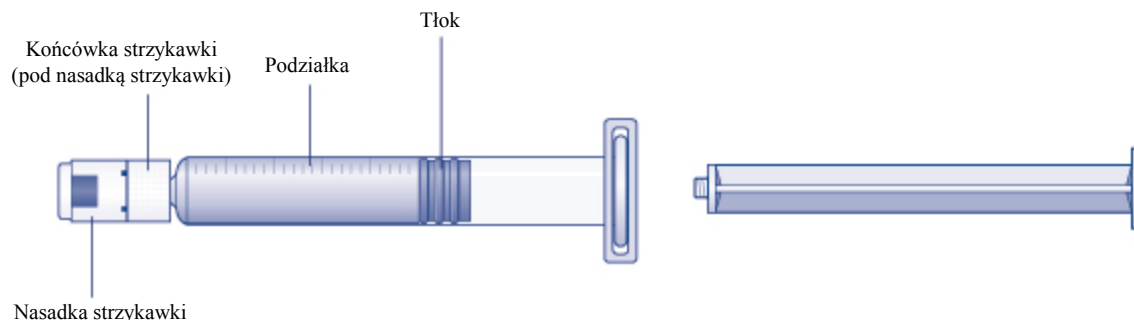


Łącznik fiolki



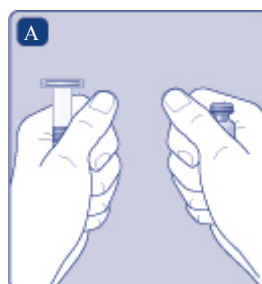
Ampulko-strzykawka z rozpuszczalnikiem

Tłok strzykawki



1. Przygotowanie fiolki i strzykawki

- **Przygotować wymaganą ilość opakowań leku NovoSeven.**
- **Sprawdzić datę ważności.**
- **Sprawdzić nazwę i oznaczenie koloru na opakowaniu**, aby upewnić się, że zawiera odpowiedni lek.
- **Umyć ręce** i dokładnie wysuszyć czystym ręcznikiem lub suszarką.
- **Wyjąć zawartość z opakowania.**
- **Fiolkę i ampulko-strzykawkę doprowadzić do temperatury pokojowej** (nie wyższej niż 37°C) trzymając w dłoniach do momentu ogrzania do temperatury dłoni.



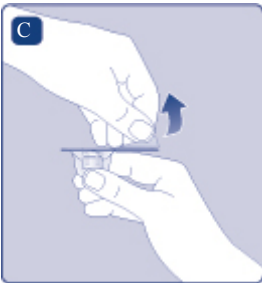
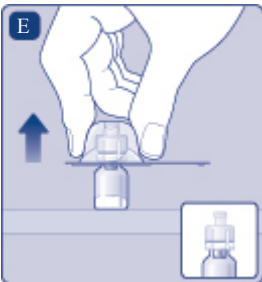
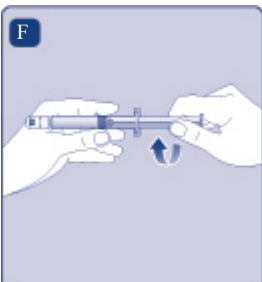
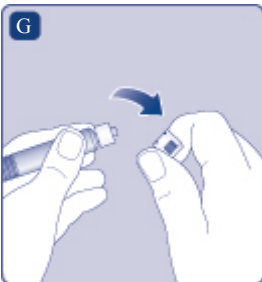
- **Usunąć plastikowy kapsel z fiolki. Jeśli plastikowy kapsel nie przylega szczelnie lub go nie ma, nie używać fiolki.**
- **Przetrzeć gumowy korek fiolki** jałowym wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia na kilka sekund przed użyciem. **Nie dotykać gumowego korka po jego zdezynfekowaniu.**

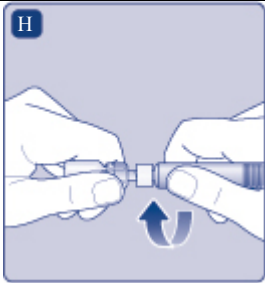
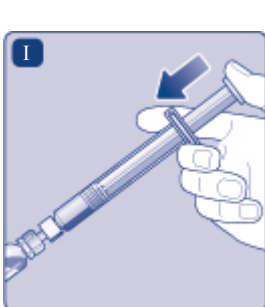
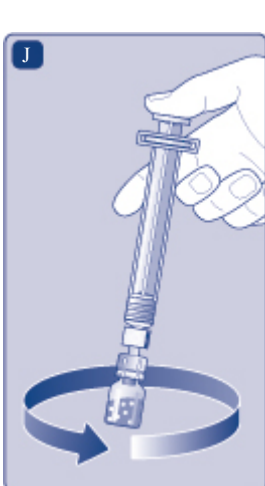


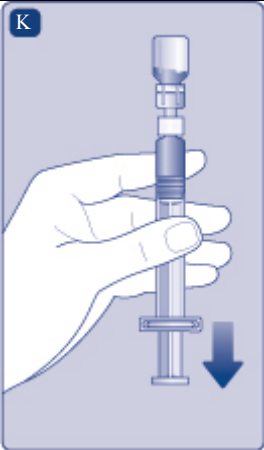
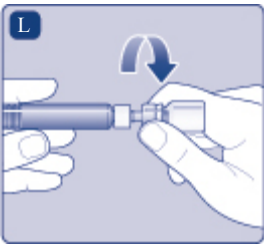
Nie używać materiałów, jeśli zostały upuszczone lub zniszczone. Należy użyć nowego opakowania.

Nie używać materiałów po terminie ważności. Należy użyć nowego opakowania. Termin ważności umieszczona jest na zewnętrznym opakowaniu oraz na fiolce, łączniku fiolki i ampulko-strzykawce.

Nie wyrzucać żadnych materiałów przed wstrzyknięciem odtworzonego roztworu.

2. Przymocowanie łącznika fiolki • Usunąć ochronną nalepkę z łącznika fiolki. Jeśli ochronna nalepka nie jest całkowicie szczelna lub została uszkodzona, nie używać łącznika fiolki. • Nie wyjmować łącznika fiolki z ochronnej osłonki. • Nie dotykać przekłuwacza łącznika fiolki.	
• Umieścić fiolkę na płaskiej i twardej powierzchni. • Odwrócić ochronną osłonkę i nałożyć łącznik na fiolkę. • Po nałożeniu, nie usuwać łącznika z fiolki.	
• Delikatnie ścisnąć ochronną osłonkę kciukiem i palcem wskazującym tak, jak pokazano na rysunku. Usunąć ochronną osłonkę z łącznika fiolki. • Podczas usuwania ochronnej osłonki, nie podnosić łącznika z fiolki.	
3. Dołączenie tłoka i strzykawki • Przykręcić tłok strzykawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara do tłoka wewnątrz ampulko-strzykawki, do momentu wyczucia oporu.	
• Usunąć ochronną nasadkę z ampulko-strzykawki zginając ją w dół do momentu pęknięcia perforacji. • Nie dotykać końcówki strzykawki pod ochronną nasadką. • Jeśli nasadka strzykawki jest obłuzowana lub jej nie ma nie używać ampulko-strzykawki.	

• Ampulko-strzykawkę bezpiecznie przykręcić do łącznika fiolki do momentu wycucia oporu.	
4. Odtworzenie proszku z rozpuszczalnikiem • Ampulko-strzykawkę trzymać w pozycji lekko pochylonej z fiolką skierowaną do dołu. • Wcisnąć tłok strzykawki, aby wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki.	
• Przytrzymać tłok strzykawki wciśnięty do oporu i delikatnie obracać fiolkę do momentu, aż proszek rozpuści się całkowicie. Nie potrząsać fiolką, ponieważ mogłoby to spowodować pienienie się roztworu. • Sprawdzić odtworzony roztwór, który musi być bezbarwny. W przypadku stwierdzenia obecności widocznych cząstek lub zmiany barwy, nie używać roztworu. Należy użyć nowego opakowania.	
NovoSeven należy podać natychmiast po odtworzeniu, aby uniknąć zakażenia. Jeśli nie jest możliwe podanie leku niezwłocznie po odtworzeniu, patrz punkt 5 Jak przechowywać lek NovoSeven na odwrocie niniejszej ulotki. Nie należy przechowywać odtworzonego leku bez konsultacji z lekarzem lub pielęgniarką. (I) W przypadku, gdy dawka wymaga zastosowania więcej niż jednej fiolki, należy powtórzyć kroki od A do J dla kolejnych fiolek, łączników fiolek i ampulko-strzykawek do momentu uzyskania wymaganej dawki.	
• Pozostawić tłok strzykawki wciśnięty do oporu. • Obrócić strzykawkę z fiolką skierowaną do góry dnem. • Zwolnić tłok i pozwolić mu na samoistne cofnięcie, dzięki czemu nastąpi pobranie roztworu do strzykawki. • Delikatnie odciągnąć tłok do dołu, aby	

pobrać odtworzony roztwór do strzykawki. W przypadku, gdy w strzykawce znajdzie się powietrze, należy wstrzyknąć powietrze z powrotem do fiolki. - Trzymając fiolkę skierowaną do góry dnem, delikatnie popukać w strzykawkę, aby pęcherzyki powietrza znalazły się w górnej części strzykawki. - Powoli wcisnąć tłok strzykawki do góry, aby usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza. W przypadku, gdy potrzebna jest tylko część dawki, należy posłużyć się podziałką na strzykawce, aby pobrać odpowiednią objętość roztworu, zgodnie z instrukcją lekarza lub pielęgniarki.	
Odkręcić łącznik fiolki razem z fiolką.	
5. Wstrzyknięcie odtworzonego roztworu Lek NovoSeven jest teraz gotowy do wstrzyknięcia dożylnego, za pośrednictwem centralnego dostępu żylnego lub podskórnego portu naczyniowego. - Wstrzyknąć odtworzony roztwór zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. - Wykonać powolne wstrzyknięcie trwające od 2 do 5 minut.	
Usuwanie Po wykonaniu wstrzyknięcia, bezpiecznie wyrzucić strzykawkę z zestawem do wlewu, fiolkę z łącznikiem fiolki, wszelkie niewykorzystane resztki leku NovoSeven i inne odpady zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. Odpadów nie wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.	
Nie rozmontowywać materiałów przed wyrzuceniem. Nie używać ponownie materiałów.	