

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

NovoSeven 1 mg (50 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
NovoSeven 2 mg (100 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
NovoSeven 5 mg (250 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
NovoSeven 8 mg (400 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

### NovoSeven 1 mg (50 KIU)

NovoSeven se sastoji od praška i otapala za otopinu za injekciju i sadrži 1 mg eptakoga alfa (aktiviranog) po bočici (što odgovara 50 KIU/bočici).

### NovoSeven 2 mg (100 KIU)

NovoSeven se sastoji od praška i otapala za otopinu za injekciju i sadrži 2 mg eptakoga alfa (aktiviranog) po bočici (što odgovara 100 KIU/bočici).

### NovoSeven 5 mg (250 KIU)

NovoSeven se sastoji od praška i otapala za otopinu za injekciju i sadrži 5 mg eptakoga alfa (aktiviranog) po bočici (što odgovara 250 KIU/bočici).

### NovoSeven 8 mg (400 KIU)

NovoSeven se sastoji od praška i otapala za otopinu za injekciju i sadrži 8 mg eptakoga alfa (aktiviranog) po bočici (što odgovara 400 KIU/bočici).

1 KIU odgovara 1000 IU (internacionalnih jedinica).

Eptakog alfa (aktivirani) je rekombinantni koagulacijski faktor VIIa (rFVIIa) s molekulskom masom od približno 50 000 Daltona proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama bubrega novorođenoga hrčka (BHK stanicama).

Nakon rekonstitucije s otapalom, lijek sadrži 1 mg/ml eptakoga alfa (aktiviranog).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli liofilizirani prašak. Otapalo: bistra, bezbojna otopina. pH rekonstituirane otopine je otprilike 6,0.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

NovoSeven je indiciran za liječenje epizoda krvarenja i prevenciju krvarenja u osoba koje se podvrgavaju operativnom zahvatu ili invazivnim postupcima u sljedećim skupinama bolesnika:

- u bolesnika s urođenom hemofilijom s inhibitorima na koagulacijske faktore VIII ili IX > 5 Bethesda jedinica (BU)
- u bolesnika s urođenom hemofilijom u kojih se očekuje jaki anamnestički odgovor na primjenu faktora VIII ili faktora IX
- u bolesnika sa stečenom hemofilijom
- u bolesnika s urođenim nedostatkom FVII

- u bolesnika s Glanzmannovom trombastenijom s prethodnom ili trenutnom refraktornošću na transfuzije trombocita ili kad trombociti nisu odmah dostupni

#### Teško poslijeporođajno krvarenje

NovoSeven je indiciran za liječenje teškog poslijeporođajnog krvarenja kada uterotonici nisu dovoljni za postizanje hemostaze.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju hemofilije i/ili poremećaja krvarenja.

U kontroli teškog poslijeporođajnog krvarenja, potrebne su odgovarajuće multidisciplinarne konzultacije stručnjaka. Osim porodničara, one uključuju anesteziologa, specijalista intenzivnog liječenja i/ili hematologa. Standardno liječenje temeljeno na individualnim potrebama bolesnika potrebno je i dalje primjenjivati. Kako bi se optimizirala korist liječenja lijekom NovoSeven, preporučuje se održavanje odgovarajuće koncentracije fibrinogena i broja trombocita.

### **Doziranje**

*Hemofilija A ili B s inhibitorima ili kad se očekuje jaki anamnestički odgovor*

#### Doza

NovoSeven treba primijeniti što je moguće ranije nakon početka epizode krvarenja. Preporučena početna doza, primijenjena intravenski bolus injekcijom, je 90 µg po kg tjelesne težine.

Nakon početne doze lijeka NovoSeven, mogu se ponovno dati dodatne injekcije. Trajanje liječenja i interval između injekcija varirat će ovisno o težini krvarenja, invazivnom postupku ili operativnom zahvatu koji se provodi.

#### Pedijatrijska populacija

Trenutno kliničko iskustvo općenito ne opravdava različito doziranje u djece i odraslih, premda djeca imaju brži klirens od odraslih. Prema tome mogu biti potrebne više doze rFVIIa u pedijatrijskih bolesnika kako bi se postigle slične koncentracije u plazmi kao i u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

#### Interval doziranja

U početku svaka 2 - 3 sata da se postigne hemostaza.

Ukoliko je potrebna kontinuirana terapija, interval doziranja može se postupno povećati kad se postigne učinkovita hemostaza na svakih 4, 6, 8 ili 12 sati sve dok je procijenjeno da je liječenje potrebno.

#### Blage do umjerene epizode krvarenja (uključujući kućno liječenje)

Rana intervencija pokazala se učinkovitom u liječenju blagih do umjereno teških zglobnih, mišićnih i mukokutanih krvarenja. Mogu se preporučiti dva načina doziranja:

- 1) Dvije do tri injekcije od 90 µg po kg tjelesne težine primijenjene u trosatnim intervalima. Ukoliko je potrebno dodatno liječenje, može se primijeniti jedna dodatna doza od 90 µg po kg tjelesne težine.
- 2) Jedna pojedinačna injekcija od 270 µg po kg tjelesne težine.

Kućno liječenje ne smije trajati dulje od 24 sata. Tek nakon savjetovanja s centrom za liječenje hemofilije može se razmotriti nastavak kućnog liječenja.

Nema kliničkog iskustva s primjenom pojedinačne doze od 270 µg po kg tjelesne težine u starijih bolesnika.

### Ozbiljne epizode krvarenja

Preporučuje se primijeniti početnu dozu od 90 µg po kg tjelesne težine koja se može primijeniti na putu do bolnice gdje se bolesnik uobičajeno liječi. Sljedeća doza varira ovisno o tipu i težini krvarenja. Učestalost doziranja u početku treba biti svaka dva sata dok se ne uoči kliničko poboljšanje. Ukoliko je indicirana kontinuirana terapija, interval doziranja potom se može povećati na 3 sata tijekom 1 - 2 dana. Nakon toga interval doziranja može se postupno povećati na svakih 4, 6, 8 ili 12 sati sve dok je procijenjeno da je liječenje potrebno. Velika epizoda krvarenja može se liječiti 2 - 3 tjedna, a ukoliko je klinički opravdano, liječenje se može produljiti.

### Invazivni postupak/operativni zahvat

Neposredno prije zahvata treba primijeniti početnu dozu od 90 µg po kg tjelesne težine. Dozu treba ponoviti nakon 2 sata, a potom svaka 2 - 3 sata tijekom prvih 24 - 48 sati ovisno o izvedenom zahvatu i kliničkom stanju bolesnika. U slučaju težeg operativnog zahvata doziranje treba nastaviti svaka 2 - 4 sata tijekom 6 - 7 dana. Interval doziranja potom se može produljiti na 6 - 8 sati tijekom sljedeća 2 tjedna liječenja.

Bolesnici koji se podvrgavaju teškom operativnom zahvatu mogu biti liječeni 2 - 3 tjedna sve dok ne dođe do zacjeljivanja.

### *Stečena hemofilija*

#### Doza i interval doziranja

NovoSeven treba primijeniti što je moguće ranije nakon početka epizode krvarenja. Preporučena početna doza, primijenjena intravenski bolus injekcijom, je 90 µg po kg tjelesne težine. Nakon početne doze lijeka NovoSeven, mogu se dati dodatne injekcije ukoliko je potrebno. Trajanje liječenja i interval između doza varirat će ovisno o težini krvarenja, invazivnom postupku ili operativnom zahvatu koji se provodi.

Početni interval doziranja treba biti svaka 2 - 3 sata. Kada se postigne hemostaza, interval doziranja može se postupno povećati na svakih 4, 6, 8 ili 12 sati sve dok je procijenjeno da je liječenje potrebno.

### *Nedostatak faktora VII*

#### Doza, raspon doze i interval doziranja

Preporučeni je raspon doze u odraslih i djece u liječenju epizoda krvarenja te u prevenciji krvarenja u bolesnika koji se podvrgavaju operativnom zahvatu ili invazivnim postupcima 15 - 30 µg po kg tjelesne težine svakih 4 - 6 sati sve dok se ne uspostavi hemostaza. Doziranje i učestalost injekcija treba prilagoditi individualno svakoj osobi.

#### Pedijatrijska populacija

Ograničeno kliničko iskustvo u dugotrajnoj profilaksi prikupljeno je u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 12 godina s teškim kliničkim fenotipom (vidjeti dio 5.1).

Doziranje i učestalost injekcija za profilaksu treba temeljiti na kliničkom odgovoru i prilagoditi individualno svakoj osobi.

### *Glanzmannova trombastenija*

#### Doza, raspon doze i interval doziranja

Preporučena je doza u liječenju epizoda krvarenja i u prevenciji krvarenja u bolesnika koji se podvrgavaju operativnom zahvatu ili invazivnim postupcima 90 µg (raspon 80 - 120 µg) po kg tjelesne težine u intervalu od dva sata (1,5 - 2,5 sata). Potrebno je primijeniti najmanje tri doze da se osigura učinkovita hemostaza. Preporučeni je način primjene lijeka u bolus injekciji, jer se uz kontinuiranu infuziju može pojaviti nedostatak djelotvornosti.

Trombociti su prva linija liječenja Glanzmannove trombastenije u onih bolesnika koji nisu refraktorni.

## *Teško poslijeporođajno krvarenje*

### Raspon doze i interval doziranja

U liječenju epizoda krvarenja preporučena doza je 60-90 µg po kg tjelesne težine, primijenjena intravenskom bolus injekcijom. Vršna koagulacijska aktivnost može se očekivati u 10 minuta. Druga doza može se primijeniti na temelju kliničkog odgovora pojedinog bolesnika. U slučaju nedovoljnog hemostatskog odgovora preporučuje se primjena druge doze nakon 30 minuta.

### **Način primjene**

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6. Otopinu treba primijeniti intravenskom bolus injekcijom tijekom 2 - 5 minuta.

### *Praćenje liječenja - laboratorijski testovi*

Nema zahtjeva za praćenje terapije lijekom NovoSeven. Doziranje se određuje na temelju težine stanja krvarenja i kliničkog odgovora na primjenu lijeka NovoSeven.

Nakon primjene rFVIIa, protrombinsko vrijeme (PV) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) skraćuju se, ali nema dokazane korelacije između PV i aPTV te kliničke djelotvornosti rFVIIa.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na proteine miša, hrčka ili goveda.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

U patološkim stanjima pri kojima izražavanje tkivnog faktora može biti veće od normalnog možda postoji rizik za razvoj tromboze ili nastanak diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) povezane s terapijom lijekom NovoSeven.

Do takvih situacija može doći u bolesnika s uznapredovalom aterosklerotskom bolesti, ozljedama tipa nagnječenja, sepsom ili DIK-om. Zbog rizika od nastanka tromboembolijskih komplikacija, potreban je oprez kod primjene lijeka NovoSeven u bolesnika koji u anamnezi imaju koronarnu srčanu bolest, u bolesnika s bolešću jetre, u postoperativnih bolesnika, u trudnica ili žena u peripartalnom razdoblju, u novorođenčadi ili u bolesnika koji imaju rizik za pojavu tromboembolijskih događaja ili DIK-a. U svim navedenim situacijama, moguće povoljne učinke lijeka NovoSeven treba procijeniti s obzirom na rizik pojave ovih komplikacija.

U teškom poslijeporođajnom krvarenju i trudnoći, klinička stanja (porod, teško krvarenje, transfuzija, DIK, kirurški zahvat/invazivni zahvat i koagulopatija) poznati su faktori koji doprinose tromboembolijskom riziku, a osobito venskom tromboembolijskom riziku povezanom s primjenom lijeka NovoSeven (vidjeti dio 4.8).

Budući da rekombinantni koagulacijski faktor VIIa NovoSeven može sadržavati u tragovima mišji IgG, goveđi IgG kao i druge proteine iz podloge (serumski proteini hrčka i goveda), postoji neznatna mogućnost razvoja hipersenzibilizacije na navedene proteine u bolesnika liječenih ovim lijekom. U takvim slučajevima treba razmotriti i.v. liječenje s antihistaminicima.

Ukoliko se pojave alergijske ili anafilaktičke reakcije, odmah treba prestati s liječenjem. U slučaju šoka, treba primijeniti uobičajeno liječenje za stanje šoka. Bolesnike treba obavijestiti o ranim znakovima preosjetljivosti. Ukoliko se ti simptomi pojave, bolesnika treba savjetovati da odmah prekine s primjenom lijeka i kontaktira liječnika.

U slučaju jakih krvarenja lijek treba primijeniti po mogućnosti u bolnici specijaliziranoj za liječenje bolesnika s hemofilijom s inhibitorima na koagulacijske faktore VIII ili IX, a ukoliko to nije moguće, u bliskoj suradnji s liječnikom specijaliziranim za liječenje hemofilije.

Ukoliko se krvarenje ne smanjuje, obavezno je bolničko liječenje. Bolesnici/skrbnici moraju najranijom mogućom prilikom obavijestiti liječnika/nadležnu bolnicu o svim primjenama lijeka NovoSeven.

U bolesnika s nedostatkom faktora VII treba pratiti protrombinsko vrijeme i aktivnost koagulacije faktora VII prije i nakon primjene lijeka NovoSeven. U slučaju da faktor VIIa ne uspije postići očekivanu razinu aktivnosti ili se krvarenje ne smanjuje nakon liječenja preporučenom dozom, može se posumnjati na stvaranje protutijela te je potrebna analiza na prisutnost protutijela. Tromboza je prijavljena u bolesnika s nedostatkom FVII koji su primali NovoSeven tijekom operativnog zahvata, ali je rizik pojave tromboze u bolesnika s nedostatkom faktora VII liječenih lijekom NovoSeven nepoznat (vidjeti dio 5.1).

#### Sadržaj natrija

Lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Rizik moguće interakcije između lijeka NovoSeven i koncentrata koagulacijskih faktora nije poznat. Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu koncentrata protrombinskoga kompleksa, aktiviranog ili ne.

Postoje izvješća da antifibrinolitici smanjuju gubitak krvi tijekom operativnih zahvata u bolesnika s hemofilijom, osobito u ortopedskim zahvatima i operativnim zahvatima onih regija koje su bogate fibrinolitičkom aktivnošću, poput usne šupljine. Antifibrinolitici se također koriste kako bi se smanjilo krvarenje u žena s poslijeporođajnim krvarenjem. Ograničena su iskustva s istovremenom primjenom antifibrinolitika i rFVIIa.

Na temelju nekliničkih ispitivanja (vidjeti dio 5.3) ne preporučuje se kombiniranje rFVIIa i rFXIII. Nema dostupnih kliničkih podataka o interakciji između rFVIIa i rFXIII.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Iz opreza, bolje je izbjegavati primjenu lijeka NovoSeven tijekom trudnoće. Podaci na temelju ograničenog broja slučajeva primjene lijeka u trudnoći u okviru odobrenih indikacija, ukazuju da nema štetnih učinaka rFVIIa na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorođenčeta. Za sada, nisu dostupni drugi značajni epidemiološki podaci. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rFVIIa u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje rFVIIa u mlijeko nije ispitivano na životinjama. Potrebno je donijeti odluku o tome da li nastaviti/prekinuti dojenje, odnosno da li nastaviti/prekinuti terapiju lijekom NovoSeven uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije s lijekom NovoSeven za ženu.

#### Plodnost

Podaci iz nekliničkih ispitivanja, kao i oni dobiveni nakon stavljanja lijeka na tržište, ne ukazuju da rFVIIa ima štetan učinak na plodnost muškaraca ili žena.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave su smanjen terapijski odgovor, pireksija, osip, venska tromboembolija, pruritus i urtikarija. Ove reakcije su prijavljene manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

##### Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i spontano (nakon stavljanja lijeka u promet) prijavljene nuspojave. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost nuspojava koje su prijavljene samo nakon stavljanja lijeka u promet (tj. ne u kliničkim ispitivanjima) navedena je kao „nepoznato“.

Klinička ispitivanja provedena u 484 bolesnika (uključujući 4297 liječenih slučajeva) s hemofilijom A i B, stečenom hemofilijom, nedostatkom faktora VII ili Glanzmannovom trombastenijom, pokazala su da su nuspojave česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ). Budući da je ukupan broj liječenih slučajeva u kliničkim ispitivanjima manji od 10 000, najniža moguća učestalost nuspojava koja se može pripisati je rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

Najčešće nuspojave su pireksija i osip (manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), a najozbiljnije nuspojave uključuju venske tromboembolijske događaje (manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i arterijske tromboembolijske događaje (rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

Učestalosti ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje nisu ozbiljne navedene su prema organskim sustavima u tablici u nastavku.

**Tablica 1 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i spontano (nakon stavljanja lijeka u promet) prijavljene nuspojave**

Organski sustav po MedDRA-i	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava		<ul style="list-style-type: none"><li>- Diseminirana intravaskularna koagulacija (vidjeti dio 4.4)</li><li>- Povezani laboratorijski nalazi uključujući povećanu razinu D-dimera i sniženu razinu antitrombina (vidjeti dio 4.4)</li><li>- Koagulopatija</li></ul>	
Poremećaji probavnog sustava		<ul style="list-style-type: none"><li>- Mučnina</li></ul>	

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Smanjen terapijski odgovor*</li> <li>- Pireksija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reakcije na mjestu injiciranja, uključujući bol na mjestu injiciranja</li> </ul>	
Poremećaji imunološkog sustava		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preosjetljivost (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anafilaktička reakcija</li> </ul>
Pretrage		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Povećana razina produkata nastalih razgradnjom fibrina</li> <li>- Porast alanin aminotransferaze, alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze i protrombina</li> </ul>	
Poremećaji živčanog sustava		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glavobolja</li> </ul>	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osip (uključujući alergijski dermatitis i eritematozni osip)</li> <li>- Pruritus i urtikarija</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Navale crvenila</li> <li>- Angioedem</li> </ul>
Krvožilni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Venski tromboembolijski događaji (duboka venska tromboza, tromboza na mjestu i.v. injiciranja, plućna embolija, tromboembolija jetre uključujući trombozu portalne vene, tromboza renalne vene, tromboflebitis, površinski tromboflebitis i intestinalna ishemija)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arterijski tromboembolijski događaji (infarkt miokarda, cerebralni infarkt, cerebralna ishemija, okluzija cerebralne arterije, cerebrovaskularni inzult, tromboza renalne arterije, periferna ishemija, periferna arterijska tromboza i intestinalna ishemija)</li> <li>- Angina pectoris</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intrakardijalni tromb</li> </ul>

\* Prijavljen je nedostatak djelotvornosti (smanjen terapijski odgovor). Važno je dozirati NovoSeven u skladu s preporučenim doziranjem kao što je navedeno u dijelu 4.2.



## Opis odabranih nuspojava

### *Stvaranje inhibitornih protutijela*

U iskustvima nakon stavljanja lijeka na tržište, nije bilo prijavljenih slučajeva stvaranja inhibitornih protutijela na NovoSeven ili FVII u bolesnika s hemofilijom A ili B. Razvoj inhibitornih protutijela na NovoSeven prijavljen je u postmarketinškom opservacijskom registru bolesnika s urođenim nedostatkom FVII.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s nedostatkom faktora VII, stvaranje protutijela na NovoSeven i FVII jedina je prijavljena nuspojava (učestalost: često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )). U nekim slučajevima, protutijela su pokazala inhibitorni učinak *in vitro*. Bili su prisutni faktori rizika koji su možda pridonijeli razvoju protutijela uključujući prethodno liječenje ljudskom plazmom i/ili s faktorom VII dobivenim iz plazme, značajna mutacija gena za FVII i predoziranje lijekom NovoSeven. U bolesnika s nedostatkom faktora VII koji su liječeni lijekom NovoSeven, treba pratiti razvoj protutijela na faktor VII (vidjeti dio 4.4).

### *Tromboembolije - arterijske i venske*

Kada se NovoSeven primjenjuje u bolesnika izvan odobrenih indikacija, arterijske tromboembolije su česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ). Veći rizik od štetnih događaja povezanih s arterijskom tromboembolijom (vidjeti tablicu: Krvožilni poremećaji) (5,6% u bolesnika liječenih lijekom NovoSeven naspram 3,0% u bolesnika liječenih placebom) uočen je u metaanalizi podataka dobivenih iz placebom kontroliranih ispitivanja provedenih izvan trenutno odobrenih indikacija u različitim kliničkim uvjetima gdje svaki bolesnik ima različite karakteristike te su stoga i profili postojećeg rizika različiti.

Sigurnost i djelotvornost lijeka NovoSeven nisu utvrđeni izvan odobrenih indikacija i stoga se tada NovoSeven ne bi trebao koristiti.

Tromboembolije mogu dovesti do zastoja rada srca.

## Ostale posebne populacije

### *Bolesnici sa stečenom hemofilijom*

Klinička ispitivanja provedena na 61 bolesniku sa stečenom hemofilijom u ukupno 100 slučajeva liječenja pokazala su da su određene nuspojave prijavljene češće (1% na temelju liječenih slučajeva): arterijska tromboembolija (okluzija cerebralne arterije, cerebrovaskularni incident), venska tromboembolija (pulmonarna embolija i duboka venska tromboza), angina pektoris, mučnina, pireksija, eritematozni osip i pretrage vezane uz povećanu razinu produkata nastalih razgradnjom fibrina.

### *Žene s teškim poslijeporođajnim krvarenjem*

U otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju, venski tromboembolijski događaji su prijavljeni u 2 od 51 bolesnika liječenih jednom dozom lijeka NovoSeven (medijan doze 58  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) i niti u jednog od 33 bolesnika koji nisu liječeni lijekom NovoSeven; arterijski tromboembolijski događaji nisu prijavljeni niti u jednoj ispitivanoj skupini. U 4 neintervencijska ispitivanja venski tromboembolijski događaji su prijavljeni u 3 od 358 (0,8%) bolesnika liječenih lijekom NovoSeven (medijan doze u rasponu od 63-105  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), a arterijski tromboembolijski događaji su prijavljeni u 1 bolesnika (0,3%) liječenog lijekom NovoSeven.

Za poznate faktore koji doprinose tromboembolijskom riziku povezanom s trudnoćom i teškim poslijeporođajnim krvarenjem vidjeti dio 4.4.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Toksičnosti koje ograničavaju dozu lijeka NovoSeven nisu ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Tijekom 16 godina prijavljena su četiri slučaja predoziranja u bolesnika s hemofilijom. Jedina komplikacija prijavljena u vezi s predoziranjem bila je lagano prolazno povećanje krvnog tlaka u bolesnika starog 16 godina koji je primio 24 mg rFVIIa umjesto 5,5 mg.

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja u bolesnika sa stečenom hemofilijom ili Glanzmannovom trombastenijom.

U bolesnika s nedostatkom faktora VII, gdje je preporučena doza rFVIIa 15 - 30 µg/kg, jedan slučaj predoziranja bio je povezan s trombozom (okcipitalni moždani udar) u starijeg (> 80 godina) muškog bolesnika liječenog 10 - 20 puta većom dozom od preporučene. Nadalje, razvoj protutijela na NovoSeven i FVII bio je povezan s predoziranjem u jednog bolesnika s nedostatkom faktora VII.

Doziranje ne treba namjerno povećavati iznad preporučene doze zbog nedostatka informacija o dodatnom riziku koji se može javiti.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: krvni koagulacijski faktori, ATK oznaka: B02BD08.

#### Mehanizam djelovanja

NovoSeven sadrži aktivirani rekombinantni koagulacijski faktor VII. Mehanizam djelovanja uključuje vezanje faktora VIIa na izloženi tkivni faktor. Taj kompleks aktivira faktor IX u IXa i faktor X u Xa, što dovodi do početne pretvorbe male količine protrombina u trombin. Trombin aktivira trombocite i faktor V i VIII na mjestu ozljede i stvara hemostatski ugrušak pretvorbom fibrinogena u fibrin. Farmakološke doze lijeka NovoSeven aktiviraju faktor X izravno na površini aktiviranih trombocita, lokaliziranih na mjestu ozljede, neovisno o tkivnom faktoru. To rezultira pretvorbom protrombina u velike količine trombina neovisno o tkivnom faktoru.

#### Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinak faktora VIIa pojačava lokalno stvaranje faktora Xa, trombina i fibrina.

Vrijeme do vršne koagulacijske aktivnosti nakon primjene lijeka NovoSeven bilo je otprilike 10 minuta u zdravih ispitanika i bolesnika s hemofilijom.

Ne može se posve isključiti teoretski rizik razvoja sistemske aktivacije koagulacijskog sustava u bolesnika koji imaju bolesti koje predisponiraju razvoj DIK-a.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### *Urođeni nedostatak FVII*

U opservacijskom registru (F7HAEM-3578) koji uključuje ispitanike s urođenim nedostatkom FVII, medijan doze za dugotrajnu profilaksu protiv krvarenja u 22 pedijatrijska bolesnika (ispod 12 godina starosti) s nedostatkom faktora VII i teškim kliničkim fenotipom bio je 30 µg/kg (raspon 17 µg/kg do 200 µg/kg; najčešće primjenjivana doza, u 10 bolesnika, bila je 30 µg/kg) s medijanom učestalosti doziranja od 3 doze tjedno (raspon 1 do 7: najčešće prijavljena učestalost bila je 3 doze tjedno u 13 bolesnika).

U istom registru kod 3 od 91 kirurškog bolesnika došlo je do tromboembolije.

### *Glanzmannova trombastenija*

Opservacijski registar (F7HAEM-3521) uključivao je 133 ispitanika s Glanzmannovom trombastenijom liječenih lijekom NovoSeven. Medijan doze po infuziji za liječenje 333 epizoda krvarenja, bio je 90 µg/kg (raspon od 28 do 450 µg/kg). NovoSeven je primijenjen u 157 operativnih zahvata, a medijan doze bio je 92 µg/kg (do 270 µg/kg). Liječenje lijekom NovoSeven, samo ili u kombinaciji s antifibrinolitikima i/ili trombocitima definirano je kao učinkovito kada je krvarenje zaustavljeno na najmanje 6 sati. Stope djelotvornosti su bile 81% u bolesnika s pozitivnom refraktornošću na trombocite odnosno 82% u bolesnika s negativnom refraktornošću na trombocite, i 77% u bolesnika s pozitivnim testom na protutijela na trombocite odnosno 85% u bolesnika s negativnim testom na protutijela na trombocite. Pozitivan status ukazuje na najmanje jedan pozitivan test prilikom bilo koje primjene.

### *Teško poslijeporođajno krvarenje*

Djelotvornost i sigurnost lijeka NovoSeven procijenjene su u 84 žene s teškim poslijeporođajnim krvarenjem u multicentričnom, otvorenom kliničkom ispitivanju. Bolesnice su randomizirane na liječenje jednom dozom od 60 µg/kg lijeka NovoSeven (kao dodatak standardnom liječenju; N=42) ili na referentno liječenje (samo standardno liječenje; N=42) nakon neuspjeha s uteronicima (sulproston). Prije randomizacije, ispitivane skupine su bile uravnotežene u pogledu demografskih karakteristika i liječenja poslijeporođajnog krvarenja. Fibrinogen i traneksamatna kiselina bili su dio standardnog liječenja. Informacije o upotrebi fibrinogena/traneksamatne kiseline bile su dostupne za približno 57% bolesnica u NovoSeven skupini i 43% bolesnica u referentnoj skupini. Od njih, približno 40% bolesnica u obje skupine primilo je fibrinogen i/ili traneksamatnu kiselinu. Ako je unutar 30 minuta od randomizacije procijenjen protok krvi smanjen na manje od 50 ml u 10 minuta, smatralo se da je krvarenje zaustavljeno (tj. da je liječenje uspješno). Ako je krvarenje bilo nekontrolirano ili nezaustavljivo, razmatrale su se invazivne procedure liječenja.

U primarnoj analizi, manje žena u skupini koja je primala NovoSeven (21 naspram 35) imalo je najmanje jednu embolizaciju i/ili proceduru podvezivanja u usporedbi s referentnom skupinom, što odgovara statistički značajnom 40%-om relativnom smanjenju rizika za skupinu koja je primala NovoSeven u usporedbi s referentnom skupinom (relativni rizik = 0,60 (95% interval pouzdanosti: 0,43 – 0,84, p=0,0012)).

U referentnoj skupini, 8 od 42 bolesnice kasnije su primile lijek NovoSeven kao milosrdno liječenje u pokušaju da se izbjegne spasonosna histerektomija, što je uspjelo u 2 slučaja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### *Zdravi ispitanici*

#### Distribucija, eliminacija i linearnost

Farmakokinetika rFVIIa ispitana je praćenjem aktivnosti FVII u 35 zdravih bijelaca i Japanaca u ispitivanju s povećanjem doze. Ispitanici su bili podijeljeni uzimajući u obzir spol i etničku skupinu i

dana im je doza od 40, 80 i 160 µg rFVIIa po kg tjelesne težine (3 doze svaki) i/ili placebo. Farmakokinetika je bila slična bez obzira na spol i etničku skupinu. Srednji volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže kretao se u rasponu od 130 do 165 ml/kg, dok su se srednje vrijednosti klirensa kretale u rasponu od 33,3 do 37,2 ml/h×kg. Srednji terminalni poluvijek kretao se u rasponu od 3,9 do 6,0 sati. Farmakokinetički profili ukazali su na proporcionalnost s obzirom na dozu.

#### *Hemofilija A i B s inhibitorima*

##### Distribucija, eliminacija i linearnost

Farmakokinetička svojstva rFVIIa ispitana su u 12 pedijatrijskih bolesnika (2 - 12 godina) i u 5 odraslih bolesnika bez krvarenja praćenjem aktivnosti FVIIa. Srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je 196 ml/kg u pedijatrijskih bolesnika naspram 159 ml/kg u odraslih. Srednji klirens bio je otprilike 50% viši u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle (78 naspram 53 ml/h×kg), dok je srednji terminalni poluvijek bio 2,3 sata u obje skupine. Čini se da je klirens povezan s dobi, tako da u mlađih bolesnika klirens može biti povećan za više od 50%. Utvrđena je proporcionalnost s obzirom na dozu u djece za ispitivane doze od 90 i 180 µg po kg tjelesne težine, što odgovara ranijim nalazima pri nižim dozama (17,5 - 70 µg/kg rFVIIa).

#### *Nedostatak faktora VII*

##### Distribucija i eliminacija

Farmakokinetika pojedinačne doze rFVIIa, 15 i 30 µg po kg tjelesne težine, iskazana u parametrima neovisnim o dozi nije pokazala značajnu razliku između dviju doza: volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (280 - 290 ml/kg), poluvijek (2,82 - 3,11 h), ukupni klirens (70,8 - 79,1 ml/h×kg) i srednje vrijeme zadržavanja (3,75 - 3,80 h). Srednja vrijednost *in vivo* povrata plazme bila je otprilike 20%.

#### *Glanzmannova trombastenija*

Farmakokinetika lijeka NovoSeven u bolesnika s Glanzmannovom trombastenijom nije ispitivana, no smatra se da je slična farmakokinetici u bolesnika s hemofilijom A i B.

#### *Teško poslijeporođajno krvarenje*

Farmakokinetika lijeka NovoSeven u bolesnika s teškim poslijeporođajnim krvarenjem nije ispitivana.

### **5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene**

Svi ne klinički podaci o sigurnosti primjene povezani su s farmakološkim učinkom rFVIIa.

Mogući sinergijski učinak kombiniranog liječenja s rFXIII i rFVIIa u uznapredovanom kardiovaskularnom modelu u makaki majmuna rezultirao je pretjeranom farmakološkom reakcijom (tromboza i smrt) pri nižoj razini doze od one koja se primjenjuje za svaku komponentu pojedinačno.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Prašak

Natrijev klorid  
Kalcijev klorid dihidrat  
Glicilglicin  
Polisorbat 80  
Manitol

Saharoza  
Metionin  
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otapalo  
Histidin  
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
Voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

NovoSeven se ne smije miješati s infuzijskim otopinama ni davati u dripu.

## 6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka u originalnom pakiranju je 3 godine kad se čuva na temperaturi ispod 25°C.

### U bočici

Nakon rekonstitucije, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost iznosi 6 sati na temperaturi od 25°C i 24 sata na temperaturi od 5°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, te čuvanje ne bi trebalo biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, osim ako rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Rekonstituiranu otopinu treba čuvati u bočici.

### U štrcaljki (50 ml, polipropilen), samo u bolničkom okruženju

Rekonstitucija se mora provoditi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima od strane educiranih zdravstvenih radnika. Pod tim uvjetima, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost iznosi 24 sata na temperaturi od 25°C kada se čuva u štrcaljki od 50 ml (polipropilen). Ako se ne primijeni odmah, uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika i lijek se ne smije čuvati dulje od gore navedenog.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

- Prašak i otapalo čuvati na temperaturi ispod 25°C.
- Prašak i otapalo čuvati zaštićene od svjetlosti.
- Ne zamrzavati.
- Za uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka, vidjeti dio 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otapalo lijeka NovoSeven nalazi se u napunjenoj štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti svi oblici.

### Pakiranje lijeka NovoSeven 1 mg (50 KIU)/NovoSeven 2 mg (100 KIU) sadrži

- 1 bočicu (2 ml) s bijelim praškom za otopinu za injekciju
- 1 napunjenu štrcaljku (3 ml) s otapalom za rekonstituciju
- 1 potisni klip
- 1 nastavak za bočicu, s ugrađenim filterom za čestice, veličine pora od 25 mikrometara.

### Pakiranje lijeka NovoSeven 5 mg (250 KIU)/NovoSeven 8 mg (400 KIU) sadrži

- 1 bočicu (12 ml) s bijelim praškom za otopinu za injekciju
- 1 napunjenu štrcaljku (10 ml) s otapalom za rekonstituciju
- 1 potisni klip

- 1 nastavak za bočicu, s ugrađenim filterom za čestice, veličine pora od 25 mikrometara.

Bočica: Bočica od stakla tipa I zatvorena klorbutilnim gumenim čepom koji je pokriven aluminijskim zatvaračem. Zatvorena bočica opremljena je polipropilenskim zatvaračem s evidencijom otvaranja koji se lagano odvaja.

Napunjena štrcaljka: Spremnik od stakla tipa I s polipropilenskim graničnikom i brombutilnim gumenim klipom. Zatvarač štrcaljke sastoji se od brombutilne gume i polipropilenskog zatvarača s evidencijom otvaranja.

Potisni klip napravljen je od polipropilena.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Otapalo lijeka NovoSeven nalazi se u napunjenoj štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti svi oblici. Upute za rukovanje opisane su u nastavku.

### Prašak u bočici i otapalo u napunjenoj štrcaljki:

Uvijek primjenjujte aseptičku tehniku.

#### *Rekonstitucija*

- Bočica s NovoSeven praškom i napunjena štrcaljka s otapalom prilikom rekonstitucije trebaju biti na sobnoj temperaturi. Uklonite plastični zatvarač s bočice. Ako zatvarač nije dobro pričvršćen ili nedostaje, bočicu nemojte koristiti. Obrišite gumeni čep na bočici sterilnim alkoholnim tupferom i pričekajte nekoliko sekundi da se osuši prije uporabe. Ne dirajte gumeni čep nakon što ste ga obrisali.
- Uklonite zaštitni papir s nastavka za bočicu. Nastavak za bočicu nemojte vaditi iz zaštitnog omota. Ako zaštitni papir nije u potpunosti pričvršćen ili je oštećen nemojte koristiti nastavak za bočicu. Okrenite zaštitni omot i pričvrstite nastavak za bočicu na bočicu. Lagano pritisnite zaštitni omot palcem i kažiprstom. Uklonite zaštitni omot s nastavka za bočicu.
- Navijte potisni klip, okrećući ga u smjeru kazaljke na satu, na klip unutar napunjene štrcaljke dok ne osjetite otpor. Uklonite zatvarač štrcaljke s napunjene štrcaljke savijajući ga prema dolje dok se perforirani dio ne odvoji. Ne dotičite vrh štrcaljke ispod zatvarača štrcaljke. Ako zatvarač štrcaljke nije dobro pričvršćen ili nedostaje, nemojte koristiti napunjenu štrcaljku.
- Čvrsto navijte napunjenu štrcaljku na nastavak za bočicu dok ne osjetite otpor. Držite napunjenu štrcaljku lagano nagnutu s bočicom prema dolje. Pritisnite potisni klip kako biste cjelokupno otapalo ubrizgali u bočicu. Pritisnite potisni klip do kraja i nježno vrtite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Ne tresite bočicu jer će to izazvati pjenjenje.

Ako trebate veću dozu ponovite postupak s dodatnim bočicama, napunjenim štrcaljkama i nastavcima za bočicu.

Rekonstituirana otopina lijeka NovoSeven bezbojna je i treba je prije primjene vizualno pregledati na prisutnost čestica ili promjenu boje.

Preporučuje se NovoSeven primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Za uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka, vidjeti dio 6.3.

## Primjena

- Držite potisni klip pritisnutim do kraja. Okrenite štrcaljku s bočicom naopako. Prestanite pritiskati potisni klip i pustite ga da se samostalno pomiče unatrag dok rekonstituirana otopina ne ispuni štrcaljku. Lagano povucite potisni klip prema dolje kako biste uvukli izmiješanu otopinu u štrcaljku.
- Dok držite bočicu okrenutu naopako, lagano lupnite štrcaljku kako bi se mjehurići zraka podigli na vrh. Polako pritišćite potisni klip dok svi mjehurići zraka ne izađu.  
  
Ako ne trebate cjelokupnu dozu, poslužite se skalom na štrcaljki kako biste vidjeli koliko je izmiješane otopine uvučeno.
- Odvijte nastavak za bočicu s bočicom.
- NovoSeven je sada spreman za injiciranje. Nađite primjereno mjesto i polako injicirajte NovoSeven u venu tijekom perioda od 2 - 5 minuta, bez micanja igle s mjesta injiciranja.

Zbrinite iskorištene materijale na siguran način. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### Postupak objedinjavanja bočica, samo za bolničku primjenu:

Tijekom *in vitro* ispitivanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine tijekom 24 sata kada se čuva na temperaturi od 25°C u štrcaljki od 50 ml (polipropilen). Kompatibilnost s lijekom dokazana je za sistem koji se sastoji od štrcaljke od 50 ml (polipropilen), 2 m infuzijske cjevčice (polietilen) i *in-line* filtera s veličinom pora u rasponu od 0,2 do 5 mikrometara.

### *Objedinjavanje bočica (samo za bolničku primjenu):*

- Sve korake trebaju provesti educirani zdravstveni radnici u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.
- Ako se ne rekonstituiraju, ne objedini ili ne primijeni u skladu s preporučenim, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine prije primjene lijeka odgovornost su korisnika.
- Osigurajte korištenje nastavka za bočicu.
- Rekonstituirajte lijek kako je opisano gore pod *Rekonstitucija*. Odvijte praznu štrcaljku s nastavka za bočicu te osigurajte da je nastavak za bočicu pričvršćen na bočicu koja sadrži rekonstituirani lijek.
- Ponovite postupak s odgovarajućim brojem dodatnih bočica, napunjenim štrcaljkama i nastavka za bočice.
- Uvucite približno 5 ml sterilnog zraka u štrcaljku od 50 ml (polipropilen). Čvrsto navijte štrcaljku na nastavak za bočicu dok ne osjetite otpor. Držite štrcaljku lagano nagnutu s bočicom prema dolje. Nježno pritišćite potisni klip kako bi ubrizgali malo zraka u bočicu. Okrenite štrcaljku s bočicom naopako i izvucite sadržaj bočice u štrcaljku.
- Ponovite postupak s preostalim bočicama s rekonstituiranim lijekom kako biste dobili željeni volumen u štrcaljki.
- Za primjenu se mora osigurati *in-line* filter, veličine pora u rasponu od 0,2 do 5 mikrometara. Prije primjene osigurajte da su štrcaljka, infuzijska cjevčica i *in-line* filter odgovarajuće pripremljeni te da u njima nema zraka.
- Štrcaljka s odgovarajuće rekonstituiranim lijekom je sada spremna za primjenu u infuzijskoj pumpi označenoj CE oznakom (koja prima štrcaljku od 50 ml).
- Infuzijsku pumpu smiju primjenjivati samo educirani bolnički zdravstveni radnici.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

NovoSeven 1 mg (50 KIU)  
EU/1/96/006/008

NovoSeven 2 mg (100 KIU)  
EU/1/96/006/009

NovoSeven 5 mg (250 KIU)  
EU/1/96/006/010

NovoSeven 8 mg (400 KIU)  
EU/1/96/006/011

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. veljače 1996.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 09. veljače 2006.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Tekst na vanjskoj kutiji****1. NAZIV LIJEKA**

NovoSeven 1 mg  
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
eptakog alfa (aktivirani)

**2. NAVODENJE DJELATNE TVARI**

eptakog alfa (aktivirani) 1 mg/bočici (50 KIU/bočici), 1 mg/ml nakon pripreme otopine za primjenu

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, glicilglicin, polisorbit 80, manitol, saharoza, metionin, histidin, voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Svako pakiranje sadrži:

1 bočicu s praškom  
1 napunjenu štrcaljku s otapalom i zasebnim potisnim klipom  
1 nastavak za bočicu za pripremu otopine za primjenu

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu. Za jednokratnu primjenu.  
Preporučuje se primijeniti odmah nakon pripreme otopine za primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati zaštićeno od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/96/006/008

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

NovoSeven 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica za bočicu s praškom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

NovoSeven 1 mg  
Prašak za injekciju  
eptakog alfa (aktivirani)  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za jednokratnu injekciju.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 mg

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica za napunjenu štrcaljku s otapalom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Otapalo za NovoSeven

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 ml

**6. DRUGO**

1  
2  
3  
ml

Novo Nordisk A/S



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Tekst na vanjskoj kutiji****1. NAZIV LIJEKA**

NovoSeven 2 mg  
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
eptakog alfa (aktivirani)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

eptakog alfa (aktivirani) 2 mg/bočici (100 KIU/bočici), 1 mg/ml nakon pripreme otopine za primjenu

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, glicilglicin, polisorbitat 80, manitol, saharoza, metionin, histidin, voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Svako pakiranje sadrži:

- 1 bočicu s praškom
- 1 napunjenu štrcaljku s otapalom i zasebnim potisnim klipom
- 1 nastavak za bočicu za pripremu otopine za primjenu

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu. Za jednokratnu primjenu.  
Preporučuje se primijeniti odmah nakon pripreme otopine za primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati zaštićeno od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/96/006/009

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

NovoSeven 2 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica za bočicu s praškom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

NovoSeven 2 mg  
Prašak za injekciju  
eptakog alfa (aktivirani)  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za jednokratnu injekciju.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2 mg

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica za napunjenu štrcaljku s otapalom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Otapalo za NovoSeven

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2 ml

**6. DRUGO**

1  
2  
3  
ml

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Tekst na vanjskoj kutiji****1. NAZIV LIJEKA**

NovoSeven 5 mg  
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
eptakog alfa (aktivirani)

**2. NAVODENJE DJELATNE TVARI**

eptakog alfa (aktivirani) 5 mg/bočici (250 KIU/bočici), 1 mg/ml nakon pripreme otopine za primjenu

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, glicilglicin, polisorbitat 80, manitol, saharoza, metionin, histidin, voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Svako pakiranje sadrži:

- 1 bočicu s praškom
- 1 napunjenu štrcaljku s otapalom i zasebnim potisnim klipom
- 1 nastavak za bočicu za pripremu otopine za primjenu

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu. Za jednokratnu primjenu.  
Preporučuje se primijeniti odmah nakon pripreme otopine za primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati zaštićeno od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/96/006/010

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

NovoSeven 5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica za bočicu s praškom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

NovoSeven 5 mg  
Prašak za injekciju  
eptakog alfa (aktivirani)  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za jednokratnu injekciju.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 mg

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica za napunjenu štrcaljku s otapalom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Otapalo za NovoSeven

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 ml

**6. DRUGO**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
ml

Novo Nordisk A/S



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Tekst na vanjskoj kutiji****1. NAZIV LIJEKA**

NovoSeven 8 mg  
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
eptakog alfa (aktivirani)

**2. NAVODENJE DJELATNE TVARI**

eptakog alfa (aktivirani) 8 mg/bočici (400 KIU/bočici), 1 mg/ml nakon pripreme otopine za primjenu

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, glicilglicin, polisorbitat 80, manitol, saharoza, metionin, histidin, voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Svako pakiranje sadrži:

- 1 bočicu s praškom
- 1 napunjenu štrcaljku s otapalom i zasebnim potisnim klipom
- 1 nastavak za bočicu za pripremu otopine za primjenu

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu. Za jednokratnu primjenu.  
Preporučuje se primijeniti odmah nakon pripreme otopine za primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati zaštićeno od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/96/006/011

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

NovoSeven 8 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica za bočicu s praškom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

NovoSeven 8 mg  
Prašak za injekciju  
eptakog alfa (aktivirani)  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za jednokratnu injekciju.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

8 mg

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica za napunjenu štrcaljku s otapalom**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Otapalo za NovoSeven

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti/

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

8 ml

**6. DRUGO**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
ml

Novo Nordisk A/S

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**NovoSeven 1 mg (50 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**NovoSeven 2 mg (100 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**NovoSeven 5 mg (250 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**NovoSeven 8 mg (400 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju**

eptakog alfa (aktivirani)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego dobijete ovu injekciju jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je NovoSeven i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NovoSeven
3. Kako primjenjivati NovoSeven
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NovoSeven
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Na poledini: upute za uporabu lijeka NovoSeven.

### 1. Što je NovoSeven i za što se koristi

NovoSeven je krvni koagulacijski faktor. Djeluje tako što stvara krvni ugrušak na mjestu krvarenja kad vlastiti koagulacijski faktori tijela ne djeluju.

NovoSeven se koristi za liječenje krvarenja i u prevenciji prekomjernog krvarenja nakon operativnih zahvata ili drugih važnih postupaka. Rano započinjanje terapije s lijekom NovoSeven smanjuje obim i trajanje krvarenja. Djeluje kod svih vrsta krvarenja, uključujući krvarenja u zglobove. Time se smanjuje potreba za bolničkim liječenjem i izostanak s posla i škole.

Koristi se u određenim skupinama ljudi:

- ako ste *rođeni s hemofilijom* i nemate normalan odgovor na liječenje faktorom VIII ili IX
- ako imate *stečenu hemofiliju*
- ako imate *nedostatak faktora VII*
- ako imate *Glanzmannovu trombasteniju* (poremećaj krvarenja) i Vaše stanje se ne može učinkovito liječiti transfuzijom trombocita, ili ako trombociti nisu odmah dostupni.

Liječnik Vam također može primijeniti lijek NovoSeven kako bi liječio teško krvarenje nakon poroda, čak i ako nemate poremećaj krvarenja.

### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NovoSeven

#### Nemojte primjenjivati NovoSeven

- Ako ste alergični na eptakog alfa (djelatna tvar u lijeku NovoSeven) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
  - Ako ste alergični na proteine miša, hrčka ili goveda (primjerice kravlje mlijeko).
- Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, nemojte primjenjivati NovoSeven. Obratite se svom liječniku.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Prije no što započnete liječenje lijekom NovoSeven, pobrinite se da Vaš liječnik zna:

- Ako ste upravo imali operaciju
  - Ako ste nedavno imali ozljedu tipa nagnječenja
  - Ako su Vam arterije sužene zbog bolesti (ateroskleroza)
  - Ako imate povećan rizik stvaranja krvnih ugrušaka (tromboza)
  - Ako imate tešku bolest jetre
  - Ako imate tešku infekciju krvi
  - Ako ste skloni *diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji* (DIK, stanje kad se u krvotoku stvaraju krvni ugrušci) morate biti pomno praćeni.
- Ako se bilo koje od navedenih stanja odnosi na Vas, obratite se svom liječniku prije nego primijenite injekciju.

### **Drugi lijekovi i NovoSeven**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte primjenjivati NovoSeven istodobno s *koncentratima protrombinskog kompleksa* ili s rFXIII. Ako primjenjujete lijekove s faktorom VIII ili IX, obratite se svom liječniku prije primjene lijeka NovoSeven.

Ograničeno je iskustvo primjene lijeka NovoSeven zajedno s lijekovima koji se zovu *antifibrinolitički lijekovi* (kao što su aminokaproatna kiselina ili traneksamatna kiselina) koji se također koriste za kontrolu krvarenja. Obratite se svom liječniku prije primjene lijeka NovoSeven s ovim lijekovima.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite NovoSeven.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nema ispitivanja o utjecaju lijeka NovoSeven na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, nema medicinskog razloga zbog kojeg bi se mislilo da ima utjecaj na Vaše sposobnosti.

### **NovoSeven sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati NovoSeven**

NovoSeven prašak mora biti pripremljen s pripadajućim otapalom i injiciran u venu. Vidjeti detaljne upute na poleđini.

### **Kada se liječiti sam**

Započnite s liječenjem krvarenja što je moguće prije, najbolje unutar 2 sata.

- U slučaju blagog ili umjerenog krvarenja, liječenje trebate započeti što je moguće prije, po mogućnosti kod kuće.
- U slučaju teškog krvarenja morate se javiti liječniku. Obično se teška krvarenja liječe u bolnici, a na putu do tamo možete si sami dati prvu dozu lijeka NovoSeven.

Nemojte se sami liječiti dulje od 24 sata bez konzultacije s liječnikom:

- Kad god primijenite NovoSeven, obavijestite liječnika ili bolnicu što je moguće prije.
- Ako se krvarenje ne smanjuje unutar 24 sata, odmah se obratite liječniku. Obično to znači da će Vam trebati bolničko liječenje.

## **Doza**

Prvu dozu potrebno je dati što je moguće prije nakon pojave krvarenja. Razgovarajte s liječnikom kada primijeniti injekcije i koliko dugo ih trebate primjenjivati.

Dozu će odrediti Vaš liječnik na temelju Vaše tjelesne težine, stanja i vrste krvarenja.

Za postizanje najboljih rezultata, pažljivo se pridržavajte propisane doze. Liječnik Vam može promijeniti dozu.

### *Ako imate hemofiliju:*

Uobičajena je doza 90 mikrograma po 1 kilogramu tjelesne težine: injiciranje možete ponoviti svaka 2-3 sata sve dok krvarenje nije pod kontrolom.

Liječnik Vam može preporučiti pojedinačnu dozu od 270 mikrograma po 1 kilogramu tjelesne težine. Nema kliničkog iskustva u ljudi starijih od 65 godina s tom pojedinačnom dozom.

### *Ako imate nedostatak faktora VII:*

Uobičajeni je raspon doze 15 do 30 mikrograma po 1 kilogramu tjelesne težine, za svaku injekciju.

### *Ako imate Glanzmannovu trombasteniju:*

Uobičajena je doza 90 mikrograma (raspon je 80 do 120 mikrograma) po 1 kilogramu tjelesne težine, za svaku injekciju.

## **Ako injicirate više lijeka NovoSeven nego što ste trebali**

Ako injicirate previše lijeka NovoSeven, odmah zatražite medicinski savjet.

## **Ako ste zaboravili injicirati NovoSeven**

Ako ste zaboravili injekciju ili ako želite prestati s liječenjem, zatražite savjet liječnika.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Ozbiljne nuspojave**

Rijetke (*mogu se javiti u do 1 na 1000 liječenih slučajeva*)

- Alergijske reakcije, reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije. Znakovi mogu biti: kožni osip, svrbež, crvenilo i koprivnjača, piskanje pri disanju ili poteškoće s disanjem, osjećaj nesvjestice ili omaglice, jako oticanje usana ili grla ili mjesta injiciranja.
- Krvni ugrušci u arterijama u srcu (što može dovesti do srčanog udara ili angine pektoris), u mozgu (što može dovesti do moždanog udara) ili u crijevima i bubrezima. Znakovi mogu biti jaka bol u prsnom košu, nedostatak zraka, smetenost, poteškoće s govorom ili pokretima (paraliza) ili bol u truhu.

Manje česte (*mogu se javiti u do 1 na 100 liječenih slučajeva*)

- Krvni ugrušci u venama pluća, nogu, jetre, bubrega ili na mjestu injiciranja. Znakovi mogu biti poteškoće s disanjem, crvena i bolna oteklina u nozi i bol u truhu.
- Nedostatak učinka ili smanjen terapijski odgovor.

- ▶ Ako primijetite bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, odmah zatražite medicinsku pomoć. Objasnite da ste koristili NovoSeven.

Podsjetite liječnika ako ste u prošlosti imali alergijske reakcije jer je tada možda potrebno pomnije praćenje. U većini slučajeva pojave krvnih ugruška, bolesnici su bili skloni poremećajima zgrušavanja.

### **Ostale rijetke nuspojave**

(*mogu se javiti u do 1 na 1000 liječenih slučajeva*)

- Mučnina
- Glavobolja
- Promijenjeni rezultati nekih pretraga jetre i krvi.



## Ostale manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 liječenih slučajeva)

- Alergijske kožne reakcije, uključujući osip, svrbež i koprivnjaču.
- Povišena tjelesna temperatura.

## Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati NovoSeven

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Prašak i otapalo čuvati na temperaturi ispod 25°C.
- Prašak i otapalo čuvati zaštićene od svjetlosti.
- Ne zamrzavati.
- Primijenite NovoSeven odmah nakon miješanja praška i otapala kako ne bi došlo do infekcije. Ako ga ne možete primijeniti odmah nakon miješanja trebate ga čuvati u bočici, na kojoj je još uvijek pričvršćen nastavak za bočicu i štrcaljka, u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C ne dulje od 24 sata. Ne zamrzavajte izmiješanu otopinu lijeka NovoSeven i zaštitite je od svjetlosti. Ne čuvajte otopinu bez savjeta liječnika ili medicinske sestre.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što NovoSeven sadrži

- Djelatna tvar je rekombinantni koagulacijski faktor VIIa (eptakog alfa, aktivirani).
- Drugi sastojci u prašku su natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, glicilglicin, polisorbit 80, manitol, saharoza, metionin, kloridna kiselina, natrijev hidroksid. Sastojci u otapalu su histidin, kloridna kiselina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

Prašak za otopinu za injekciju sadrži: 1 mg/bočici (što odgovara 50 KIU/bočici), 2 mg/bočici (što odgovara 100 KIU/bočici), 5 mg/bočici (što odgovara 250 KIU/bočici) ili 8 mg/bočici (što odgovara 400 KIU/bočici).

Nakon pripreme za primjenu, 1 ml otopine sadrži 1 mg eptakoga alfa (aktiviranog).  
1 KIU odgovara 1000 IU (internacionalnih jedinica).

### Kako NovoSeven izgleda i sadržaj pakiranja

Bočica s praškom sadrži bijeli prašak, a napunjena štrcaljka sadrži bistru, bezbojnu otopinu. Pripremljena otopina je bezbojna. Nemojte primijeniti pripremljenu otopinu ako uočite stvaranje čestica ili promjenu boje.

Svako pakiranje lijeka NovoSeven sadrži:

- 1 bočicu s bijelim praškom za otopinu za injekciju
- 1 nastavak za bočicu
- 1 napunjenu štrcaljku s otapalom za pripremu otopine za primjenu
- 1 potisni klip.

Veličine pakiranja: 1 mg (50 KIU), 2 mg (100 KIU), 5 mg (250 KIU) i 8 mg (400 KIU).  
Molimo pogledajte vanjsko pakiranje kako biste utvrdili o kojoj se veličini pakiranja radi.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Upute za uporabu lijeka NovoSeven

### **PRIJE PRIMJENE LIJEKA NOVOSEVEN PAŽLJIVO PROČITAJTE OVE UPUTE**

NovoSeven dolazi u obliku praška. Prije injiciranja (primjene) mora biti pripremljen s otapalom koje se nalazi u štrcaljki. Otapalo je histidinska otopina. Pripremljeni NovoSeven mora biti injiciran u venu (intravenska injekcija). Pribor u ovom pakiranju namijenjen je za pripremu i injiciranje lijeka NovoSeven.

Trebat će Vam i set za primjenu (cjevčica i leptirasta igla, sterilni alkoholni tupferi, gaze i flasteri). Ovaj pribor nije uključen u pakiranje lijeka NovoSeven.

**Nemojte koristiti pribor ako niste s liječnikom ili medicinskom sestrom prošli odgovarajuću edukaciju.**

**Uvijek operite ruke i pobrinite se da je površina oko Vas čista.**

Kada pripremate i injicirate lijek izravno u venu, važno je **koristiti tehniku koja osigurava čistu primjenu bez mikroorganizama (aseptička tehnika)**. Nepravilnom tehnikom u krvotok se mogu unijeti mikroorganizmi, koji mogu uzrokovati infekciju krvi.

**Nemojte otvarati pribor dok niste spremni da ga primijenite.**

**Nemojte koristiti pribor ako je pao ili ako je oštećen.** Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.

**Nemojte koristiti pribor ako mu je istekao rok valjanosti.** Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje. Rok valjanosti otisnut je iza „Rok valjanosti“ na kutiji, bočici, nastavku za bočicu i napunjenoj štrcaljki.

**Nemojte koristiti pribor ako mislite da je onečišćen.** Umjesto toga upotrijebite novo pakiranje.

**Nemojte bacati u otpad niti jedan predmet dok ne injicirate pripremljenu otopinu.**

**Pribor je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.**

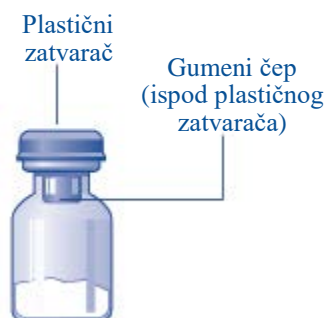
### **Sadržaj**

Pakiranje sadrži:

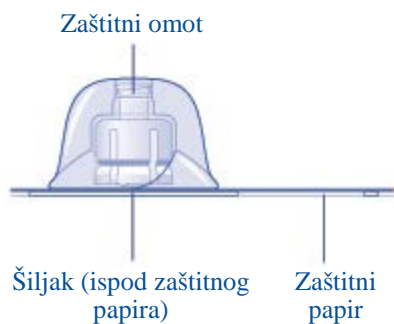
- 1 bočicu s NovoSeven praškom
- 1 nastavak za bočicu
- 1 napunjenu štrcaljku s otapalom
- 1 potisni klip (smješten ispod štrcaljke)

### **Pregled**

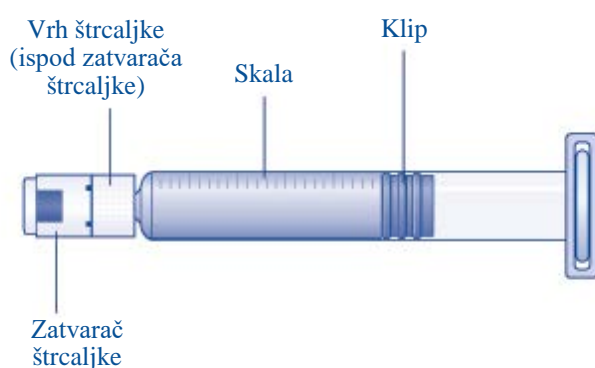
#### **Bočica s NovoSeven praškom**



### Nastavak za bočicu



### Napunjena štrcaljka s otapalom

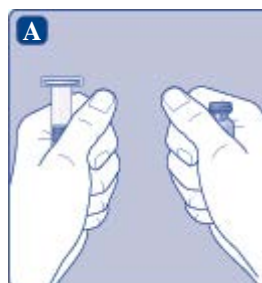





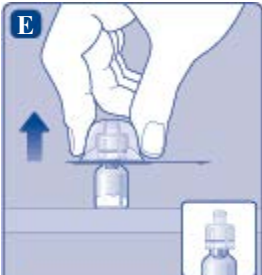
### Potisni klip

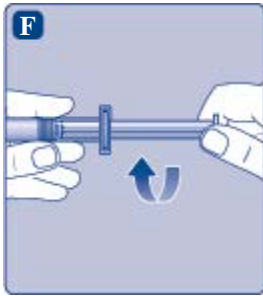





## 1. Pripremite bočicu i štrcaljku

- **Uzmite onoliki broj NovoSeven pakiranja koliko trebate.**
- **Provjerite rok valjanosti.**
- **Provjerite naziv, jačinu i boju** na pakiranju kako biste bili sigurni da sadrži odgovarajući lijek.
- **Operite ruke** i dobro ih osušite čistim ručnikom ili na zraku.
- Izvadite bočicu, nastavak za bočicu i napunjenu štrcaljku iz kutije. **Potisni klip ostavite u kutiji.**



<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bočica i napunjena štrcaljka trebaju postići sobnu temperaturu</b> (ne iznad 37°C). To možete postići držeći ih u rukama sve dok ne osjetite da su tople kao i Vaše ruke.</li> <li>• <b>Ne koristite nikakav drugi način da ugrijete</b> bočicu i napunjenu štrcaljku.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Uklonite plastični zatvarač s bočice. Ako plastični zatvarač nije dobro pričvršćen ili nedostaje, nemojte koristiti bočicu.</b></li> <li>• <b>Obrišite gumeni čep</b> sterilnim alkoholnim tupferom i pričekajte nekoliko sekundi da se osuši na zraku prije uporabe kako biste bili sigurni da je broj mikroorganizama sveden na najmanju moguću mjeru.</li> <li>• <b>Ne dirajte gumeni čep prstima jer na taj način možete prenijeti mikroorganizme.</b></li> </ul>	
<p><b>2. Pričvrstite nastavak za bočicu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Uklonite zaštitni papir s nastavka za bočicu. Ako zaštitni papir nije u potpunosti pričvršćen ili je oštećen, nemojte koristiti nastavak za bočicu.</b></li> </ul> <p><b>Nemojte prstima vaditi nastavak za bočicu iz zaštitnog omota. Ako dotaknete šiljak na nastavku za bočicu, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stavite bočicu na ravnu i čvrstu podlogu.</b></li> <li>• <b>Okrenite zaštitni omot i pričvrstite nastavak za bočicu na bočicu.</b></li> </ul> <p><b>Kad ste ga pričvrstili, nemojte odvajati nastavak za bočicu s bočice.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lagano stisnite zaštitni omot</b> palcem i kažiprstom kako je prikazano.</li> </ul> <p><b>Skinite zaštitni omot s nastavka za bočicu.</b></p> <p><b>Nemojte podići nastavak za bočicu s bočice kad skidate zaštitni omot.</b></p>	

<p><b>3. Pričvrstite potisni klip na štrcaljku</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uhvatite potisni klip za široki gornji dio i izvadite ga iz kutije. <b>Nemojte dodirivati bočne stranice niti navoj potisnog klipa.</b> Ako dotaknete bočne stranice ili navoj, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.</li> </ul> <p><b>Odmah</b> spojite potisni klip sa štrcaljkom tako da ga navijate u smjeru kazaljke na satu, u klip koji se nalazi u napunjenoj štrcaljki, sve dok ne osjetite otpor.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Uklonite zatvarač štrcaljke</b> s napunjene štrcaljke savijajući ga prema dolje dok se perforirani dio ne odvoji.</li> </ul> <p><b>Nemojte dodirnuti vrh štrcaljke ispod zatvarača štrcaljke.</b> Ako dotaknete vrh štrcaljke, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.</p> <p><b>Ako zatvarač štrcaljke nije dobro pričvršćen ili nedostaje, nemojte koristiti napunjenu štrcaljku.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Čvrsto navijte napunjenu štrcaljku</b> na nastavak za bočicu dok ne osjetite otpor.</li> </ul>	
<p><b>4. Pripremite prašak s otapalom</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Držite napunjenu štrcaljku lagano nagnutu</b> s bočicom prema dolje.</li> <li><b>Pritisnite potisni klip</b> kako biste cjelokupno otapalo ubrizgali u bočicu.</li> </ul>	

- **Držite potisni klip pritisnutim do kraja i nježno vrtite** bočicu dok se sav prašak ne otopi.

**Bočicu nemojte tresti jer će to izazvati pjenjenje.**

- **Provjerite pripremljenu otopinu.** Mora biti bezbojna. **Ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje, nemojte koristiti otopinu.** Umjesto toga uzmite novo pakiranje.



**Pripremljeni NovoSeven odmah primijenite** kako ne bi došlo do infekcije.

**Ako ga ne možete odmah primijeniti,** pogledajte dio 5. *Kako čuvati NovoSeven* na suprotnoj stranici ove Upute o lijeku. Nemojte čuvati pripremljenu otopinu bez savjetovanja sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

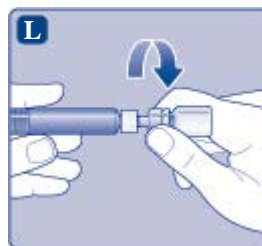
**(I)**

Ako za doziranje trebate više od jedne bočice, ponovite korake **A** do **J** s dodatnim bočicama, nastavcima za bočicu i napunjenim štrcaljkama dok ne dođete do potrebne doze.

- **Držite potisni klip pritisnutim do kraja.**
- **Okrenite štrcaljku** s bočicom naopako.
- **Prestanite pritiskati potisni klip i pustite ga da se samostalno pomiče unatrag** dok pripremljena otopina ne ispuni štrcaljku.
- **Lagano povucite potisni klip prema dolje** kako biste uvukli pripremljenu otopinu u štrcaljku.
- Ako trebate samo dio pripremljene otopine, pomoću skale na štrcaljki odredite koliko ćete otopine uvući, u skladu s uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre.
- Ako se u bilo kojem trenutku u štrcaljki pojavi previše zraka, ubrizgajte ga nazad u bočicu.
- Dok držite bočicu okrenutu naopako, **lagano lupnite štrcaljku** kako bi se mjehurići zraka podigli na vrh.
- Polako **pritišćite potisni klip** dok svi mjehurići zraka ne izađu.



- **Odvijte nastavak za bočicu s bočicom.**
- **Nemojte dodirivati vrh štrcaljke.** Ako dotaknete vrh štrcaljke, može doći do prijenosa mikroorganizama s Vaših prstiju.



### **Injiciranje lijeka NovoSeven s napunjenom štrcaljkom putem konektora za primjenu bez igle za intravenske (i.v.) katetere**

**Opres:** Napunjena štrcaljka izrađena je od stakla i dizajnirana kako bi bila kompatibilna sa standardnim luer-lock nastavcima. Neki konektori za primjenu bez igle s unutarnjim šiljkom nisu kompatibilni s napunjenom štrcaljkom. Ova inkompatibilnost može onemogućiti primjenu lijeka i/ili biti uzrok oštećenja konektora za primjenu bez igle.

Slijedite upute za uporabu konektora za primjenu bez igle. Ako se lijek primjenjuje kroz konektor za primjenu bez igle možda će biti potrebno pripremljenu otopinu uvući u standardnu sterilnu luer-lock plastičnu štrcaljku od 10 ml. To se treba napraviti odmah nakon koraka J.

### **5. Injicirajte pripremljenu otopinu**

NovoSeven je sada spreman za injiciranje u venu.

- Injicirajte pripremljenu otopinu u skladu s uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre.
- Injicirajte polako tijekom 2 do 5 minuta.

Injiciranje otopine putem pomagala za centralni venski pristup (CVAD) kao što je centralni venski kateter ili potkožni port:

- Koristite tehniku koja osigurava čistu primjenu bez mikroorganizama (aseptička tehnika). Slijedite upute o pravilnoj upotrebi Vašeg konektora i CVAD-a u suradnji s Vašim liječnikom ili medicinskom sestrom.
- Injiciranje u CVAD može zahtijevati upotrebu sterilne plastične štrcaljke od 10 ml za uvlačenje pripremljene otopine.
- Ako CVAD liniju treba isprati prije ili nakon injekcije lijeka NovoSeven, upotrijebite otopinu za injekciju natrijeva klorida 9 mg/ml.

### **Odlaganje otpada**

- **Nakon injiciranja, oprezno bacite u otpad** štrcaljku sa setom za primjenu, bočicu s nastavkom za bočicu, neiskorišteni NovoSeven i drugi otpadni materijal u skladu s uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre.
- Ne bacajte u obični kućni otpad.



**Nemojte razdvajati pribor prije bacanja u otpad.**

**Pribor nemojte ponovno koristiti.**