

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoSeven 1 mg (50 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoSeven 2 mg (100 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoSeven 5 mg (250 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoSeven 8 mg (400 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

NovoSeven 1 mg (50 KUI)

NovoSeven se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și conține eptacog alfa (activat) 1 mg pe flacon (corespunzător la 50 KUI/flacon).

NovoSeven 2 mg (100 KUI)

NovoSeven se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și conține eptacog alfa (activat) 2 mg pe flacon (corespunzător la 100 KUI/flacon).

NovoSeven 5 mg (250 KUI)

NovoSeven se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și conține eptacog alfa (activat) 5 mg pe flacon (corespunzător la 250 KUI/flacon).

NovoSeven 8 mg (400 KUI)

NovoSeven se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și conține eptacog alfa (activat) 8 mg pe flacon (corespunzător la 400 KUI/flacon).

1 KUI = 1000 UI (unități internaționale).

Eptacog alfa (activat) este factorul de coagulare VIIa recombinant (rFVIIa) cu o masă moleculară de aproximativ 50000 daltoni produs în celule de rinichi de pui de hamster (celule RPH) prin tehnologia ADN recombinant.

După reconstituire, medicamentul conține eptacog alfa (activat) 1 mg/ml concentrație obținută după reconstituire.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă. Solvent: soluție limpede și incoloră. Soluția reconstituită are pH-ul aproximativ 6,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

NovoSeven este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerării legate de proceduri invazive sau intervenții chirurgicale la următoarele grupuri de pacienți:

- pacienți cu hemofilie ereditară și valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX cu titru > 5 unități Bethesda (UB)
- pacienți cu hemofilie ereditară la care se așteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX
- pacienți cu hemofilie dobândită
- pacienți cu deficit congenital de factor VII

- pacienți cu trombastenie Glanzmann refractari la transfuzia de trombocite în prezent sau în antecedente, sau unde trombocitele nu sunt disponibile cu ușurință.

Hemoragia post-partum severă

NovoSeven este indicat în tratamentul hemoragiei post-partum în cazul în care tratamentul cu medicamente uterotonice nu este suficient pentru a atinge starea de hemostazie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și/sau al tulburărilor de sângerare.

Pentru abordarea terapeutică a hemoragiei post-partum, este necesar un consult multidisciplinar adecvat. Pe lângă medicii cu specializarea obstetrică-ginecologie, trebuie consultați medici anesteziști, medici cu specializarea terapie intensivă și/sau medici hematologi. Trebuie implementate reguli de bună practică, în funcție de cerințele individuale ale pacientului. Se recomandă menținerea unei concentrații adecvate de fibrinogen precum și a numărului adecvat de trombocite pentru a îmbunătăți beneficiile tratamentului cu NovoSeven.

Doze

Hemofilia A sau B cu inhibitori sau la care se așteaptă răspuns anamnestic crescut

Doză

NovoSeven trebuie administrat cât mai repede posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 μg/kg corp.

După doza inițială, administrarea de NovoSeven se poate repeta. Durata tratamentului și intervalul dintre injecții variază în funcție de severitatea hemoragiei, a procedurilor invazive sau al intervenției chirurgicale efectuate.

Copii și adolescenți

Experiența clinică actuală nu justifică utilizarea unor doze diferite la copii comparativ cu adulții, deși copiii au un clearance mai rapid decât adulții. De aceea, pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți, la copii pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa (vezi pct. 5.2).

Intervalul dintre doze

Inițial de 2 - 3 ore pentru obținerea hemostazei.

Dacă este necesară continuarea terapiei, după obținerea unei hemostaze eficiente, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

Episoade de sângerări ușoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficientă în tratarea sângerărilor ușoare sau moderate articulare, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de administrare:

- 1) Două până la trei injecții a câte 90 μg/kg corp administrate la intervale de trei ore.
Dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 μg/kg corp.
- 2) O singură injecție de 270 μg/kg corp.

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore.

Tratamentul la domiciliu poate fi continuat numai după consultarea cu centrul de tratament al hemofiliei.

Nu există experiență clinică privind administrarea unei singure doze de 270 μg/kg corp la pacienții vârstnici.

Episoade de sângerări severe

Doza inițială recomandată este de 90 µg/kg corp și poate fi administrată în drum spre spital unde pacientul este tratat în mod obișnuit. Doza următoare variază în funcție de tipul și severitatea hemoragiei. Inițial, acestea se repetă la fiecare două ore până se observă ameliorarea clinică. Dacă este necesară continuarea terapiei, intervalul dintre doze poate fi crescut la 3 ore timp de 1 – 2 zile. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Un episod hemoragic major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenții chirurgicale

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 µg/kg corp. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. În intervențiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2 - 3 săptămâni până la obținerea vindecării.

Hemofilie dobândită

Doze și intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil în bolus intravenos, este de 90 µg/kg corp.

Dacă este necesar, după doza inițială de NovoSeven, administrarea se poate repeta. Durata tratamentului și intervalul dintre injecții variază în funcție de severitatea hemoragiei, a procedurilor invazive sau al intervenției chirurgicale efectuate.

Intervalul inițial dintre doze trebuie să fie de 2 – 3 ore. Odată obținută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

Deficit de factor VII

Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze

Intervalul de dozaj recomandat pentru adulți și copii în tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 15 - 30 µg/kg corp la fiecare 4 – 6 ore, până la obținerea hemostazei. Doza și frecvența administrării trebuie adaptate individual.

Copii și adolescenți

Experiența clinică este limitată în profilaxia pe termen lung la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani cu fenotip clinic sever (vezi pct. 5.1).

Doza și frecvența administrării profilactice trebuie să se bazeze pe răspunsul clinic și se adaptează individual.

Trombastenia Glanzmann

Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze

Doza recomandată pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 90 µg (interval 80 - 120 µg)/kg corp la intervale de două ore (1,5 - 2,5 ore). Pentru a se asigura obținerea hemostazei eficiente trebuie să se administreze cel puțin trei doze. Calea de administrare recomandată este injectabilă în bolus, deoarece administrarea în perfuzie continuă se poate asocia cu lipsă de eficacitate.

Pentru pacienții care nu sunt refractari la masă trombocitară, administrarea acestora reprezintă prima linie de tratament în trombastenia Glanzmann.

Hemoragia post-partum severă

Intervalul de dozaj și intervalul dintre doze

Intervalul de dozaj recomandat pentru tratamentul sângerării este de 60 – 90 µg per kg corp, administrat prin injecție intravenoasă în bolus. Maximul activității coagulante este atins în 10 minute. O a doua doză poate fi administrată pe baza răspunsului clinic al fiecărui pacient în parte. În caz de răspuns hemostatic insuficient, se recomandă administrarea a unei a doua doze după 30 de minute.

Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Soluția se administrează prin injecție intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

Monitorizarea tratamentului - teste de laborator

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării și răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze alegerea dozelor necesare.

S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelație între TP, aPTT și eficacitatea clinică a rFVIIa.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteine provenite de la șoarece, hamster sau bovine.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În stări patologice în care expresia factorului tisular poate fi mai mare decât cea considerată normală, tratamentul cu NovoSeven s-ar putea asocia cu un risc de apariție a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID).

Astfel de situații pot include pacienți cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID. Din cauza riscului de complicații tromboembolice, administrarea de NovoSeven trebuie realizată cu precauție la pacienți cu boală coronariană în antecedente, pacienți cu afecțiuni hepatice, pacienți în status postoperator, la femeile gravide sau lehuze, la nou-născuți sau la pacienți cu risc de evenimente tromboembolice sau de CID. În oricare dintre aceste situații trebuie evaluat beneficiul potențial al tratamentului cu NovoSeven, ținând cont de riscul complicațiilor menționate anterior.

În hemoragia postpartum severă și în sarcină, condițiile clinice (naștere, hemoragie severă, transfuzie, CID, intervenții chirurgicale/proceduri invazive și coagulopatie) sunt factori cunoscuți care contribuie la riscul tromboembolic și în special la riscul tromboembolic venos asociat cu administrarea de NovoSeven (vezi pct. 4.8).

Deoarece factorul de coagulare VIIa recombinant NovoSeven poate conține cantități foarte mici de IgG de șoarece, de IgG de bovine și alte proteine reziduale de cultură (proteine serice bovine și de hamster), există o posibilitate redusă ca pacienții tratați cu acest medicament să dezvolte hipersensibilitate la aceste proteine. În aceste cazuri trebuie luat în considerare tratamentul i.v. cu antihistaminice.

Dacă apar reacții alergice sau de tip anafilactic, administrarea trebuie imediat întreruptă. În caz de șoc anafilactic, trebuie inițiat tratamentul standard pentru această situație. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate. Dacă apar astfel de simptome, pacientul trebuie sfătuit să întrerupă imediat administrarea medicamentului și să contacteze medicul.

În cazul sângerărilor severe, medicamentul trebuie administrat în spital, preferabil de către personal specializat în tratarea pacienților cu hemofilie cu inhibitori ai factorilor de coagulare VIII sau IX sau dacă nu este posibil, în strânsă colaborare cu un medic specializat în tratamentul hemofiliei.

Dacă sângerarea nu este ținută sub control, internarea în spital este obligatorie. Pacienții/apartinătorii trebuie să informeze cât mai curând posibil medicul/personalul medical despre modul cum au utilizat NovoSeven.

La pacienții cu deficit de factor VII trebuie monitorizate timpul de protrombină și activitatea coagulantă a factorului VII, înainte și după administrarea de NovoSeven. În cazul în care activitatea factorului VIIa nu atinge valorile așteptate sau sângerarea nu este controlată după tratamentul cu dozele recomandate, poate fi suspectată formarea de anticorpi și trebuie efectuată decelarea lor. Au fost raportate cazuri de tromboză la pacienții cu deficit de factor VII tratați cu NovoSeven în timpul intervențiilor chirurgicale, dar riscul de tromboză la pacienții cu deficit de factor VII tratați cu NovoSeven nu este cunoscut (vezi pct. 5.1).

Conținut de sodiu

Medicamentul conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per administrare injectabilă, adică practic „nu conține sodiu”.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Riscul unei interacțiuni potențiale între NovoSeven și concentratele de factori de coagulare nu este cunoscut. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a concentratelor de complexe protrombinice activate sau nu.

S-a raportat că antifibrinoliticele reduc pierderile de sânge asociate intervențiilor chirurgicale la pacienții cu hemofilie, în special în intervențiile ortopedice sau la nivelul zonelor cu activitate fibrinolică intensă, de exemplu cavitatea bucală. Antifibrinoliticele sunt, de asemenea, utilizate pentru a reduce pierderile de sânge la femeile cu hemoragie postpartum. Experiența cu privire la administrarea concomitentă de antifibrinolitice și rFVIIa este însă limitată.

Pe baza datelor dintr-un studiu non-clinic (vezi pct. 5.3) asocierea rFVIIa cu rFXIII nu este recomandată. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la interacțiunea dintre rFVIIa și rFXIII.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite utilizarea NovoSeven în timpul sarcinii. Datele privind administrarea de rFVIIa în cursul unui număr limitat de sarcini, conform indicațiilor aprobate, nu au evidențiat reacții adverse ale rFVIIa asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rFVIIa se excretă în laptele uman. Excreția rFVIIa în lapte nu a fost studiată la animale. Decizia de continuare/întrerupere a alăptării sau de continuare/întrerupere a tratamentului cu NovoSeven trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului cu NovoSeven pentru femeie.

Fertilitate

Datele provenite din studiile non-clinice și din informațiile după punerea pe piață nu evidențiază efecte dăunătoare ale rFVIIa asupra fertilității masculine sau feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt răspunsul terapeutic redus, febră, erupție cutanată tranzitorie, evenimentele tromboembolice venoase, prurit și urticarie. Aceste reacții sunt raportate ca fiind mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 enumeră reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice și din rapoartele spontane (post-marketing). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Cu frecvență „necunoscută” sunt prezentate numai reacțiile adverse raportate după punerea pe piață a medicamentului (și anume, nu cele din studiile clinice).

Studiile clinice efectuate la 484 de pacienți (incluzând 4297 episoade de tratament) cu hemofilia A și B, hemofilia dobândită, deficit de factor VII sau cu trombastenie Glanzmann au arătat că reacțiile adverse raportate sunt frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). Numărul de episoade de tratament din studiile clinice fiind sub 10000, cea mai mică posibilă categorie de frecvență a reacțiilor adverse raportate în care se poate încadra este „rare” ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Reacțiile adverse cel mai des raportate sunt starea febrilă și erupția cutanată (categoria de frecvență mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cele mai grave reacții adverse includ evenimente tromboembolice venoase (mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și evenimentele tromboembolice arteriale (rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Categoriile de frecvență atât ale reacțiilor adverse grave, cât și a celor mai puțin grave, sunt enumerate în clasificarea pe aparate, sisteme și organe în tabelul de mai jos.

Tabelul 1 Reacții adverse provenite din rapoartele studiilor clinice și spontane (post-marketing)

Sistem MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic		<ul style="list-style-type: none">- Coagulare intravasculară diseminată (vezi pct. 4.4)- Modificări ale rezultatelor de laborator incluzând creșterea concentrațiilor de dimeri D și scăderea concentrațiilor de AT (vezi pct. 4.4)- Coagulopatie	
Tulburări gastrointestinale		<ul style="list-style-type: none">- Greață	

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<ul style="list-style-type: none"> - Răspuns terapeutic diminuat* - Stare febrilă 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacții la nivelul locului de administrare inclusiv durere la nivelul locului de injectare 	
Tulburări ale sistemului imunitar		<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilitate (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacție anafilactică
Investigații de laborator		<ul style="list-style-type: none"> - Creșteri ale produșilor de degradare a fibrinei - Creșteri ale nivelurilor alanin aminotransferazei, fosfatazei alcaline, lactat dehidrogenazei și protrombinei 	
Tulburări ale sistemului nervos		<ul style="list-style-type: none"> - Cefalee 	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<ul style="list-style-type: none"> - Erupecie cutanată (incluzând dermatita alergică și erupția eritematoasă) - Prurit și urticarie 		<ul style="list-style-type: none"> - Eritem facial tranzitor - Angioedem
Tulburări vasculare	<ul style="list-style-type: none"> - Evenimente tromboembolice venoase (tromboză venoasă profundă, tromboză la nivelul locului de administrare i.v., embolie pulmonară, evenimente tromboembolice hepatice incluzând tromboza de venă portă, tromboza venoasă renală, tromboflebita, tromboflebita superficială și ischemia intestinală) 	<ul style="list-style-type: none"> - Evenimente tromboembolice arteriale (infarct miocardic, infarct cerebral, ischemie cerebrală, ocluzie arterială cerebrală, accident vascular cerebral, tromboză arterială renală, ischemie periferică, tromboză arterială periferică și ischemie intestinală) - Angina pectorală 	<ul style="list-style-type: none"> - Tromb intracardiac

* S-a raportat absența eficacității (răspuns terapeutic diminuat). Este important ca modul de administrare a NovoSeven să respecte recomandările de administrare menționate la pct. 4.2.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Formarea de anticorpi inhibitori

În experiența de după punerea pe piață a medicamentului, nu s-au raportat cazuri de apariție de anticorpi inhibitori anti NovoSeven sau anti-factor VII la pacienții cu hemofilie A sau B. În cadrul unui registru observațional după punerea pe piață a medicamentului, a fost raportată dezvoltarea anticorpilor inhibitori la NovoSeven la pacienții cu deficit congenital de FVII.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu deficit de factor VII, formarea anticorpilor anti NovoSeven și anti-factor VII este singura reacție adversă raportată (frecvență: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). În unele cazuri, anticorpii au avut efect inhibitor *in vitro*. Au fost prezenți factori de risc ce ar fi putut contribui la dezvoltarea de anticorpi, inclusiv tratament anterior cu plasmă umană și/sau factor VII derivat din plasmă, mutație severă a genei FVII și supradozajul cu NovoSeven. Pacienții cu deficit de factor VII tratați cu NovoSeven trebuie monitorizați pentru depistarea anticorpilor anti-factor VII (vezi pct. 4.4).

Evenimente tromboembolice - arteriale și venoase

Când NovoSeven este administrat la pacienți în afara indicațiilor aprobate, evenimentele tromboembolice arteriale sunt frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). Într-o meta-analiză a datelor cumulate provenite din studii clinice controlate cu placebo desfășurate în afara indicațiilor aprobate, în condiții clinice variate, fiecare dintre acestea cu pacienți cu caracteristici diferite și implicit profiluri de risc diferite, s-a observat un risc mai mare de evenimente adverse tromboembolice arteriale (vezi tabelul: Tulburări vasculare) (5,6% la pacienții tratați cu NovoSeven comparativ cu 3,0% la pacienții tratați cu placebo).

Siguranța și eficacitatea NovoSeven nu au fost stabilite în alte situații decât indicațiile aprobate și, de aceea, NovoSeven nu trebuie utilizat în afara indicațiilor aprobate.

Evenimentele tromboembolice pot duce la stop cardiac.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți cu hemofilie dobândită

Studiile clinice efectuate la 61 de pacienți cu hemofilia dobândită, cu un total de 100 de episoade de tratament, au arătat că anumite reacții adverse au fost raportate mai frecvent (1% pe baza episoadelor de tratament): evenimente tromboembolice arteriale (ocluzia arterei cerebrale, accident vascular cerebral), evenimente tromboembolice venoase (embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă), angină pectorală, greață, febră, erupție cutanată eritematoasă și concentrații crescute de produși de degradare ai fibrinei.

Femei cu hemoragie postpartum severă

Într-un studiu clinic randomizat deschis, evenimente tromboembolice venoase au fost raportate la 2 din 51 de pacienți tratați cu o doză unică de NovoSeven (doză medie de 58 $\mu\text{g}/\text{kg}$) și la niciunul dintre cei 33 de pacienți netratați cu NovoSeven; nu au fost raportate evenimente tromboembolice arteriale în niciunul dintre grupuri.

În 4 studii non-intervenționale, evenimente tromboembolice venoase au fost raportate la 3 din 358 (0,8%) pacienți tratați cu NovoSeven (interval mediu de dozaj 63-105 $\mu\text{g}/\text{kg}$), iar evenimentele tromboembolice arteriale au fost raportate la 1 (0,3%) pacient tratat cu NovoSeven.

Pentru factorii cunoscuți care contribuie la riscul tromboembolic asociat cu sarcina și hemoragia postpartum severă, vezi pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Toxicitatea limitatoare a dozei de NovoSeven nu a fost investigată în studii clinice.

Într-o perioadă de 16 ani au fost raportate patru cazuri de supradozaj la pacienți cu hemofilie. Singura complicație raportată în legătură cu un supradozaj a fost o creștere ușoară, tranzitorie, a tensiunii arteriale la un pacient de 16 ani care a primit 24 mg rFVIIa în loc de 5.5 mg.

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj la pacienții cu hemofilie dobândită sau trombastenie Glanzmann.

La pacienții cu deficit de factor VII la care doza recomandată este de 15 – 30 µg/kg rFVIIa, un episod de supradozaj a fost asociat cu un eveniment trombotic (AVC occipital) la un pacient vârstnic (> 80 de ani), de sex masculin, tratat cu o doză de 10 - 20 de ori mai mare decât doza recomandată. În plus, dezvoltarea de anticorpi anti-NovoSeven și anti-factor VII a fost asociată cu supradozajul la un pacient cu deficit de factor VII.

Schema de dozaj nu trebuie crescută intenționat peste dozele recomandate din cauza absenței informațiilor cu privire la riscurile suplimentare asociate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Factori de coagulare sanguină, cod ATC: B02BD08

Mecanism de acțiune

NovoSeven conține factor de coagulare VII activat recombinant. Mecanismul de acțiune include legarea factorului VIIa de factorul tisular expus. Acest complex activează factorul IX cu formarea de factor IXa și factorul X cu formarea de factor Xa, ducând la conversia inițială a unor mici cantități de protrombină în trombină. Trombina determină activarea trombocitelor și a factorilor V și VIII la nivelul leziunii și la formarea trombului hemostatic prin conversia fibrinogenului în fibrină. Dozele farmacologic active de NovoSeven activează direct factorul X pe suprafața trombocitelor activate, localizate la nivelul leziunii, independent de prezența factorului tisular. Aceasta are ca rezultat conversia protrombinei în cantități mari de trombină, independent de factorul tisular.

Efecte farmacodinamice

Efectul farmacodinamic al factorului VIIa determină intensificarea formării locale de factor Xa, trombină și fibrină.

Timpul până la atingerea valorii maxime a activității coagulante după administrarea NovoSeven a fost de aproximativ 10 minute la subiecții sănătoși și la pacienții cu hemofilie.

Riscul teoretic pentru activarea sistemică a coagulării la pacienții cu boli predispozante pentru CID nu poate fi exclus în totalitate.

Eficacitate și siguranță clinică

Deficit congenital de FVII

Într-un registru observațional (F7HAEM-3578), care a inclus subiecți cu deficit congenital de factor VII, doza medie pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la 22 pacienți copii (cu vârsta sub 12 ani) cu deficit de factor VII și fenotip clinic sever a fost de 30 µg/kg (în intervalul de la 17 µg/kg la 200 µg/kg; doza utilizată cel mai frecvent a fost de 30 µg/kg la 10 pacienți), cu o frecvență mediană a administrării de 3 doze pe săptămână (între 1 și 7; frecvența dozei raportate cel mai frecvent a fost de 3 pe săptămână, la 13 pacienți).

În același registru, 3 din 91 de pacienți au prezentat evenimente tromboembolice după intervenții chirurgicale.

Trombastenia Glanzmann

Un registru observațional (F7HAEM-3521) a inclus 133 subiecți cu trombastenie Glanzmann tratați cu NovoSeven. Doza medie per perfuzie pentru tratamentul a 333 de episoade de sângerare a fost de 90 µg/kg (interval de la 28 la 450 µg/kg). NovoSeven a fost folosit în 157 proceduri chirurgicale, la o doză medie de 92 µg/kg (până la 270 µg/kg). Tratamentul cu NovoSeven, singur sau în asociere cu antifibrinolitice și/sau trombocite, a fost definit ca fiind eficace atunci când sângerarea a fost oprită pentru cel puțin 6 ore. Ratele eficacității au fost de 81% și, respectiv, 82% la pacienți cu refractaritate calculată pozitivă sau negativă la transfuzia de trombocite, și 77% și, respectiv, 85% la pacienți cu rezultat pozitiv sau negativ la testul de anticorpi ai trombocitelor. Caracterul pozitiv este indicat de cel puțin un rezultat pozitiv la orice determinare.

Hemoragia postpartum severă

Eficacitatea și siguranța NovoSeven au fost evaluate la 84 de femei cu hemoragie postpartum severă într-un studiu clinic multicentric, deschis. Pacienții au fost randomizați fie la tratament cu o doză unică de NovoSeven de 60 µg/kg (în plus față de standardul de îngrijire; N=42), fie la terapia de referință (doar standardul de îngrijire; N=42), ca urmare a rezistenței la tratamentul cu medicamente uterotonice (sulproston). Brațele de tratament au fost bine echilibrate în ceea ce privește caracteristicile demografice și tratamentul hemoragiei postpartum, înainte de randomizare. Fibrinogenul și acidul tranexamic au făcut parte din standardul de îngrijire.

Informații privind utilizarea fibrinogenului/acidului tranexamic au fost disponibile de la aproximativ 57% dintre pacienții din brațul NovoSeven și de la 43% dintre pacienții din brațul de referință. Dintre aceștia, aproximativ 40% dintre pacienții din ambele brațe au primit fibrinogen și/sau acid tranexamic. S-a considerat că sângerarea s-a oprit (adică tratamentul a avut succes) dacă fluxul sanguin estimat a scăzut la mai puțin de 50 ml per 10 minute în cele 30 de minute de la randomizare. Dacă sângerarea a fost necontrolată sau nerezolvată, au fost luate în considerare proceduri invazive.

În analiza primară, mai puține femei din brațul NovoSeven (21 față de 35) au avut cel puțin o procedură de embolizare și/sau ligatură în comparație cu brațul de referință, ceea ce corespunde unei reduceri relative semnificativă statistic de 40% a riscului pentru brațul NovoSeven comparativ cu brațul de referință (risc relativ = 0,60 (interval de încredere 95%: 0,43 – 0,84, p=0,0012)).

În brațul de referință, 8 dintre cei 42 de pacienți au primit NovoSeven târziu ca tratament compasional în încercarea de a evita histerectomia de salvare, care a avut succes în 2 cazuri.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Subiecți sănătoși

Distribuție, eliminare și linearitate

Utilizându-se testul de coagulare pentru evaluarea activității factorului VII au fost investigate proprietățile farmacocinetice ale rFVIIa într-un studiu de creștere a dozelor, la 35 de subiecți sănătoși caucazieni și japonezi. Subiecților, stratificați după sex și apartenență etnică, li s-au administrat doze de 40, 80 și 160 µg rFVIIa/kg (câte 3 doze fiecare) și/sau placebo. Farmacocinetica a fost similară indiferent de sex și de apartenența etnică.

Volumul de distribuție mediu la starea de echilibru s-a situat în intervalul 130 - 165 ml/kg, valorile medii ale clearance-ului s-au situat în intervalul 33,3 - 37,2 ml/oră și kg.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică s-a situat în intervalul 3,9 - 6 ore.

Profilurile farmacocinetice au fost proporționale cu doza administrată.

Hemofilia A și B cu inhibitori

Distribuție, eliminare și linearitate

Utilizându-se testul de coagulare pentru evaluarea activității factorului VIIa au fost investigate proprietățile farmacocinetice ale rFVIIa la 12 pacienți copii (2 - 12 ani) și 5 pacienți adulți care nu prezentau sângerare.

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru a fost de 196 ml/kg la pacienții copii și 159 ml/kg la pacienții adulți.

Valoarea medie a clearance-ului a fost cu aproximativ 50% mai mare la copii comparativ cu adulții (78 față de 53 ml/oră și kg), pe când timpul mediu de înjumătățire plasmatică determinat a fost de 2,3 ore în ambele grupuri de pacienți.

Valoarea clearance-ului apare ca fiind influențată de vârsta, prin urmare, la pacienții mai tineri clearance-ul poate fi crescut cu mai mult de 50%.

La copii s-a constatat proporționalitatea profilului farmacocinetic cu doza administrată pentru dozele investigate de 90 și 180 μg/kg corp, rezultat în concordanță cu observațiile anterioare obținute cu doze mai mici (17,5 – 70 μg/kg rFVIIa).

Deficitul de factor VII

Distribuție și eliminare

Farmacocinetica dozelor unice de rFVIIa de 15 și 30 μg/kg corp nu a evidențiat diferențe semnificative între cele două doze, în ceea ce privește următorii parametri farmacocinetici care nu depind de doză. Volumul de distribuție la starea de echilibru (280 - 290 ml/kg), timpul de înjumătățire plasmatică (2,82 - 3,11 ore), clearance-ul total (70,8-79,1 ml/oră și kg) și timpul mediu de remanență (3,75 - 3,80 ore).

In vivo, valoarea medie a regăsirii în plasmă a fost de aproximativ 20%.

Trombastenia Glanzmann

Farmacocinetica NovoSeven la pacienții cu trombastenie Glanzmann nu a fost investigată, dar se estimează că este similară cu farmacocinetica NovoSeven la pacienții cu hemofilia A și B.

Hemoragia postpartum severă

Farmacocinetica NovoSeven la pacienții cu hemoragie postpartum severă nu a fost investigată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toate rezultatele studiilor preclinice privind siguranța medicamentului au fost atribuite efectului farmacologic al rFVIIa.

Un efect potențial sinergic al tratamentului combinat cu rFXIII și rFVIIa într-un model cardiovascular avansat la maimuțele cynomolgus a avut ca rezultat un efect farmacologic exagerat (tromboză și deces), dozele utilizate fiind mai mici comparativ cu cele utilizate în cazul administrării separate a substanțelor active.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Clorură de sodiu

Clorură de calciu dihidrat

Glicilglicină

Polisorbat 80

Manitol

Zahăr

Metionină

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Solvent

Histidină

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

NovoSeven nu trebuie amestecat cu soluții perfuzabile și nici administrat în perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate, în ambalajul original este de 3 ani când produsul este păstrat la temperaturi sub 25°C.

În flacon

După reconstituire, stabilitatea fizică și chimică a fost demonstrată pentru 6 ore la temperaturi de 25°C și pentru 24 de ore la temperaturi de 5°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă soluția reconstituită nu este utilizată imediat, timpul de păstrare și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi între 2°C și 8°C decât dacă reconstituirea soluției are loc în condiții aseptice controlate și validate. Soluția reconstituită trebuie să fie păstrată în flacon.

În seringă (50 ml polipropilenă) numai în mediul spitalicesc

Reconstituirea trebuie efectuată în condiții aseptice controlate și validate de către personal instruit în mod corespunzător. În aceste condiții, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C atunci când este păstrată într-o seringă de 50 ml (polipropilenă). Dacă soluția reconstituită nu este utilizată imediat, condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului, iar timpul de păstrare în seringă nu trebuie să depășească timpul menționat mai sus.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

- A se păstra pulberea și solventul la temperaturi sub 25°C.
- A se păstra pulberea și solventul ferite de lumină.
- A nu se congela.
- Pentru condițiile de păstrare a medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Solventul pentru NovoSeven este disponibil într-o seringă preumplută. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Cutia de NovoSeven 1 mg (50 KUI)/NovoSeven 2 mg (100 KUI) conține:

- 1 flacon (2 ml) cu pulbere albă pentru soluție injectabilă
- 1 seringă preumplută (3 ml) cu solvent pentru reconstituire
- 1 tijă a pistonului
- 1 adaptor de flacon având integrat un filtru de particule cu mărimea porilor de 25 micrometri.

Cutia de NovoSeven 5 mg (250 KUI)/NovoSeven 8 mg (400 KUI) conține:

- 1 flacon (12 ml) cu pulbere albă pentru soluție injectabilă
- 1 seringă preumplută (10 ml) cu solvent pentru reconstituire
- 1 tijă a pistonului
- 1 adaptor de flacon având integrat un filtru de particule cu mărimea porilor de 25 micrometri

Flacon: Sticlă tip I închis cu un dop de cauciuc clorobutilic acoperit cu un capac de aluminiu. Flacoanele închise sunt prevăzute cu un capac de protecție din polipropilenă, care se trage și care reprezintă un sigiliu a cărui deteriorare, dacă se produce, este evidentă.

Seringa preumplută: Corp din sticlă tip I închis cu opritor din polipropilenă și piston din cauciuc bromobutilic. Capacul de protecție al seringii este confecționat din cauciuc bromobutilic și polipropilenă și reprezintă un sigiliu a cărui deteriorare, dacă se produce, este evidentă.

Tija pistonului: confecționată din polipropilenă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Solventul pentru NovoSeven este disponibil într-o seringă preumplută. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. Mai jos sunt descrise instrucțiunile de manipulare.

Pulbere în flacon și solvent în seringă preumplută:

A se utiliza întotdeauna o tehnică aseptică.

Reconstituirea

- Flaconul NovoSeven cu pulbere și seringă preumplută cu solvent trebuie să fie la temperatura camerei în momentul reconstituirii. Îndepărtați capacul de protecție din plastic de pe flacon. În cazul în care capacul de protecție lipsește sau nu este bine fixat, nu trebuie să utilizați flaconul. Înainte de utilizare, ștergeți dopul de cauciuc al flaconului cu tampoane sterile cu alcool și lăsați-l să se usuce câteva secunde înainte de utilizare. Nu atingeți dopul de cauciuc după ce l-ați șters.
- Îndepărtați folia protectoare de pe adaptorul de flacon. Nu scoateți adaptorul de flacon din capacul protector. Dacă folia protectoare nu sigilează complet sau este deteriorată, nu utilizați adaptorul de flacon. Răsuciți capacul protector și introduceți adaptorul de flacon în flacon. Strângeți ușor capacul protector între degetul mare și arătător. Îndepărtați capacul protector de pe adaptorul de flacon.
- Înșurubați tija pistonului în sensul acelor de ceasornic în tija pistonului din interiorul seringii preumplute până când întâmpinați rezistență. Scoateți capacul seringii de pe seringă preumplută, îndoindu-l până se rupe zona perforată. Nu atingeți vârful seringii în zona de sub capacul seringii. Dacă capacul seringii lipsește sau nu este bine fixat, nu utilizați seringă preumplută.
- Înșurubați ferm seringă preumplută în adaptorul de flacon până întâmpinați rezistență. Țineți seringă preumplută ușor înclinată, cu flaconul în jos. Împingeți tija pistonului pentru a injecta tot solventul în flacon. Mențineți tija pistonului apăsată și învârtiți ușor flaconul până când pulberea este dizolvată. Nu scuturați flaconul deoarece se poate produce spumă.

Dacă este necesară o doză mai mare, repetați procedura cu flacoane, seringi preumplute și adaptoare de flacon suplimentare.

Soluția reconstituită de NovoSeven este incoloră și trebuie inspectată vizual înainte de administrare pentru a observa prezența particulelor solide și modificările de culoare.

Se recomandă ca administrarea NovoSeven să fie făcută imediat după reconstituire. Pentru condițiile de păstrare a medicamentului reconstituit vezi pct. 6.3.

Administrarea

- Mențineți pistonul împins până la capăt. Întoarceți seringă cu flaconul în sus. Eliberați tija pistonului și lăsați-o să se deplaseze liberă înapoi, timp în care soluția reconstituită umple seringă. Trageți încet pistonul în afară pentru a extrage soluția amestecată în seringă.
- În timp ce țineți flaconul întors invers, loviți seringă ușor cu degetul, pentru ca eventualele bule de aer să se ridice în partea superioară. Împingeți încet tija pistonului până când toate bulele de aer au fost eliminate.
- Dacă nu este necesară întreaga doză, utilizați scala gradată a seringii pentru a măsura câtă soluție a fost extrasă.
- Deșurubați adaptorul de flacon cu flaconul.
- NovoSeven este gata pentru administrare. Identificați un loc corespunzător și injectați încet NovoSeven intravenos, timp de 2 – 5 minute, fără a scoate acul de la locul injectării.

Aruncați în condiții de siguranță materialele utilizate. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Procedura pentru transferul soluției reconstituite din flacoanele utilizate numai pentru uz spitalicesc:

În timpul studiilor in vitro, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C într-o seringă de 50 ml (polipropilenă). Compatibilitatea cu medicamentul a fost demonstrată pentru sistemul format dintr-o seringă de 50 ml (polipropilenă), un tub de perfuzie de 2 m (polietilenă) și filtre de linie cu mărimea porilor de la 0,2 micrometri până la 5 micrometri.

Transferul soluției reconstituite din flacoane (utilizate numai pentru uz spitalicesc):

- Toți pașii trebuie parcurși în condiții aseptice controlate și validate de către personal instruit în mod corespunzător.
- Dacă soluția nu este reconstituită, transferată sau utilizată conform recomandărilor, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.
- Asigurați-vă că este utilizat un adaptor pentru flacon.
- Reconstituiți medicamentul așa cum este descris mai sus la *Reconstituire*. Deșurubați seringă goală de adaptorul pentru flacon și asigurați-vă că un adaptor pentru flacon este atașat la flaconul care conține medicamentul reconstituit.
- Repetați procedura cu numărul suplimentar corespunzător de flacoane, seringi preumplute și adaptoare pentru flacoane.
- Introduceți aproximativ 5 ml de aer steril în seringă de 50 ml (polipropilenă). Înșurubați ferm seringă în adaptorul de flacon până întâmpinați rezistență. Țineți seringă ușor înclinată cu flaconul orientat în jos. Împingeți ușor pistonul pentru a injecta puțin aer în flacon. Rotiți seringă cu flaconul cu susul în jos și extrageți conținutul flaconului în seringă.
- Repetați procedura de mai sus cu flacoanele rămase ce conțin medicamentul reconstituit, pentru a obține volumul dorit în seringă.
- Trebuie să fie asigurat pentru administrare un filtru de linie cu mărimea porilor de la 0,2 micrometri până la 5 micrometri. Asigurați-vă că seringă, tubul de perfuzie și filtrul de linie sunt amorsate și fără aer înainte de administrare.
- Seringă cu medicamentul reconstituit în mod corespunzător este gata acum pentru administrare într-o pompă de perfuzie marcată CE (acceptând o seringă de 50 ml).
- Pompa de perfuzie trebuie folosită numai de personal instruit al spitalului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 februarie 1996
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 februarie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoSeven 1 mg
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
eptacog alfa (activat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

eptacog alfa (activat) 1 mg/flacon (50 KUI/flacon), 1 mg/ml după reconstituire

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, glicilglicină, polisorbitat 80, manitol, zahăr, metionină, histidină, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Fiecare ambalaj conține:

1 flacon cu pulbere
1 seringă preumplută cu solvent cu o tijă de piston separată
1 adaptor de flacon pentru reconstituire

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă. Pentru administrarea unei singure doze
Administrarea trebuie să fie făcută imediat după reconstituire
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP/

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C
A nu se congela
A se păstra protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/006/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

NovoSeven 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului cu pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

NovoSeven 1 mg
Pulbere pentru soluție injectabilă
eptacog alfa (activat)
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Injectabil în doză unică

3. DATA DE EXPIRARE

EXP/

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta seringii preumplute cu solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru NovoSeven

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP/

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoSeven 2 mg
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
eptacog alfa (activat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

eptacog alfa (activat) 2 mg/flacon (100 KUI/flacon), 1 mg/ml după reconstituire

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, glicilglicină, polisorbit 80, manitol, zahăr, metionină, histidină, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Fiecare ambalaj conține:

1 flacon cu pulbere
1 seringă preumplută cu solvent cu o tijă de piston separată
1 adaptor de flacon pentru reconstituire

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă. Pentru administrarea unei singure doze
Administrarea trebuie să fie făcută imediat după reconstituire
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP/

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C
A nu se congela
A se păstra protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/006/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

NovoSeven 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului cu pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

NovoSeven 2 mg
Pulbere pentru soluție injectabilă
eptacog alfa (activat)
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Injectabil în doză unică

3. DATA DE EXPIRARE

EXP/

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta seringii preumplute cu solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru NovoSeven

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP/

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoSeven 5 mg
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
eptacog alfa (activat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

eptacog alfa (activat) 5 mg/flacon (250 KUI/flacon), 1 mg/ml după reconstituire

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, glicilglicină, polisorbit 80, manitol, zahăr, metionină, histidină, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Fiecare ambalaj conține:

1 flacon cu pulbere
1 seringă preumplută cu solvent cu o tijă de piston separată
1 adaptor de flacon pentru reconstituire

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă. Pentru administrarea unei singure doze
Administrarea trebuie să fie făcută imediat după reconstituire
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP/

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C
A nu se congela
A se păstra protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/006/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

NovoSeven 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului cu pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

NovoSeven 5 mg
Pulbere pentru soluție injectabilă
eptacog alfa (activat)
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Injectabil în doză unică

3. DATA DE EXPIRARE

EXP/

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta seringii preumplute cu solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru NovoSeven

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP/

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoSeven 8 mg
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
eptacog alfa (activat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

eptacog alfa (activat) 8 mg/flacon (400 KUI/flacon), 1 mg/ml după reconstituire

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, glicilglicină, polisorbit 80, manitol, zahăr, metionină, histidină, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Fiecare ambalaj conține:

1 flacon cu pulbere

1 seringă preumplută cu solvent cu o tijă de piston separată

1 adaptor de flacon pentru reconstituire

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă. Pentru administrarea unei singure doze

Administrarea trebuie să fie făcută imediat după reconstituire

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP/

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C
A nu se congela
A se păstra protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/006/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

NovoSeven 8 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului cu pulbere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

NovoSeven 8 mg
Pulbere pentru soluție injectabilă
eptacog alfa (activat)
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Injectabil în doză unică

3. DATA DE EXPIRARE

EXP/

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

8 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta seringii preumplute cu solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru NovoSeven

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP/

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

NovoSeven 1 mg (50 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoSeven 2 mg (100 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoSeven 5 mg (250 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
NovoSeven 8 mg (400 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

eptacog alfa (activat)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este NovoSeven și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NovoSeven
3. Cum să utilizați NovoSeven
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NovoSeven
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Pe verso: Instrucțiuni privind utilizarea NovoSeven

1. Ce este NovoSeven și pentru ce se utilizează

NovoSeven este un factor de coagulare a sângelui. NovoSeven acționează prin formarea unui cheag de sânge la locul sângerării, atunci când factorii de coagulare proprii organismului sunt ineficace.

NovoSeven este utilizat pentru tratarea sângerării și pentru prevenirea sângerărilor masive după o intervenție chirurgicală sau intervenții importante. Tratamentul precoce cu NovoSeven reduce cantitatea și durata sângerării. Tratamentul funcționează în toate tipurile de sângerări, inclusiv în sângerările articulare. Aceasta reduce timpul de spitalizare și numărul de zile de absență de la locul de muncă și școală.

Acesta este utilizat la anumite grupuri de persoane:

- Dacă v-ați născut cu *hemofilie ereditară* și nu răspundeți normal la tratamentul cu factorul VIII sau IX
- Dacă aveți *hemofilie dobândită*
- Dacă aveți *deficit de Factor VII*
- Dacă aveți *trombastenie Glanzmann* (o tulburare care determină sângerare) și în cazul dumneavoastră aceasta nu poate fi tratată efectiv cu transfuzie de trombocite, sau dacă trombocitele nu sunt disponibile cu ușurință.

NovoSeven vă poate fi administrat de către un medic și pentru a trata sângerările abundente după nașterea copilului dumneavoastră, chiar dacă nu aveți o tulburare de sângerare.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați NovoSeven

Nu utilizați NovoSeven:

- dacă sunteți alergic la eptacog alfa (substanța activă din NovoSeven) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct.6).
- dacă sunteți alergic la proteine provenite de la șoarece, hamster sau bovine (de exemplu: laptele

de vacă).

► Dacă oricare dintre situațiile descrise mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, nu utilizați NovoSeven. Adresați vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte de a începe tratamentul cu NovoSeven asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe:

- Dacă ați avut recent o intervenție chirurgicală
- Dacă ați avut recent un traumatism
- Dacă aveți boli care pot determina îngustarea arterelor (ateroscleroză)
- Dacă aveți un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge (tromboză)
- Dacă aveți o afecțiune hepatică gravă
- Dacă aveți o infecție sanguină gravă.
- Dacă sunteți predispus la *coagulare intravasculară diseminată* (CID, o boală în care se formează cheaguri de sânge în circulația sanguină) trebuie să fiți monitorizat atent.

► Dacă vă încadrați într-una dintre categoriile de mai sus, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a utiliza medicamentul.

NovoSeven împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Nu utilizați NovoSeven în același timp cu *concentrate de complex protrombinic* sau rFXIII. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a utiliza NovoSeven, dacă utilizați medicamente care conțin factor VIII sau IX.

Experiența privind utilizarea NovoSeven împreună cu medicamente numite medicamente antifibrinolitice (cum este acidul aminocaproic sau acidul tranexamic), care sunt, de asemenea, folosite pentru a controla sângerarea, este limitată. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza NovoSeven cu aceste medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza NovoSeven.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost efectuate studii care să evidențieze efectul NovoSeven asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, nu există nici un motiv pentru a crede că acest medicament v-ar putea afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce.

NovoSeven conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru fiecare administrare injectabilă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați NovoSeven

Pulberea NovoSeven se reconstituie împreună cu solventul și se injectează intravenos. A se vedea pe verso instrucțiunile de utilizare.

Când să vă tratați

Începeți tratamentul sângerării cât mai curând posibil, în mod ideal, în termen de 2 ore.

- În cazul sângerărilor ușoare sau moderate, trebuie să vă tratați în cel mai scurt timp posibil, ideal la domiciliu.
- În cazul sângerărilor severe, adresați-vă medicului dumneavoastră. Sângerările severe se tratează de obicei la spital și puteți să vă auto-administrați o doză de NovoSeven în drum spre spital.

Nu utilizați medicamentul o perioadă de timp mai mare de 24 de ore fără să vă adresați medicului dumneavoastră.

- Ori de câte ori utilizați NovoSeven, spuneți medicului dumneavoastră sau spitalului cât mai curând posibil.
- Dacă sângerarea nu este controlată în 24 de ore, adresați-vă imediat doctorului dumneavoastră. De obicei, în astfel de cazuri, veți avea nevoie de spitalizare.

Doza

Prima doză trebuie administrată cât mai curând posibil după ce a început sângerarea. Discutați cu medicul dumneavoastră despre modul de utilizare a injecțiilor și despre durata utilizării.

Doza va fi stabilită de către medicul dumneavoastră, în funcție de greutatea corporală, de boală și de tipul de sângerare.

Pentru a obține cele mai bune rezultate, respectați întocmai doza prescrisă. Medicul dumneavoastră v-ar putea schimba doza.

Dacă aveți hemofilie:

Doza uzuală este de 90 micrograme la 1 kg greutate corporală; puteți repeta injecția la fiecare 2-3 ore până când sângerarea este controlată.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o singură doză de 270 micrograme la 1 kg greutate corporală. Nu există experiență clinică privind utilizarea acestei doze unice la persoane cu vârsta de peste 65 de ani.

Dacă aveți deficit de factor VII:

Doza uzuală la fiecare injecție este cuprinsă între 15 – 30 micrograme la 1 kg greutate corporală.

Dacă aveți trombastenia Glanzmann:

Doza uzuală la fiecare injecție este de 90 micrograme (între 80 - 120 micrograme) la 1 kg greutate corporală.

Dacă utilizați mai mult NovoSeven decât trebuie

Dacă injectați prea mult NovoSeven, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați NovoSeven

Dacă uitați să injectați NovoSeven sau dacă doriți să întrerupeți tratamentul, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Rare (*pot apărea în până la 1 din 1000 episoade de tratament*)

- Reacții alergice, de hipersensibilitate sau anafilactice. Semnele pot include erupții pe piele, mâncărime, înroșirea feței și urticarie; respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație; senzație de leșin sau amețelă, și umflarea severă a buzelor sau a gâtului, sau la locul de injecție.
- Cheaguri de sânge în arterele de la nivelul inimii (care ar putea conduce la un infarct miocardic sau angină pectorală), în creier (ceea ce ar putea conduce la un accident vascular cerebral) sau în

intestin și rinichi. Semnele pot include dureri severe în piept, dificultăți de respirație, confuzie, dificultăți de vorbire sau mișcare (paralizie) sau durere abdominală.

Mai puțin frecvente (*pot apărea în până la 1 din 100 episoade de tratament*)

- Cheaguri de sânge în venele din plămâni, picioare, ficat, rinichi sau la locul de injectare. Semnele pot include dificultate în respirație, umflarea dureroasă și înroșirea picioarelor, și durere abdominală.
 - Lipsa de efect sau scăderea răspunsului la tratament.
- Dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse grave, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, pentru a primi ajutor medical imediat. Spuneți medicului dumneavoastră că ați utilizat NovoSeven.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut antecedente de reacții alergice, pentru a vă monitoriza mai atent. În cele mai multe cazuri de apariție a cheagurilor de sânge, pacienții au avut o predispoziție la tulburări de coagulare a sângelui.

Alte reacții adverse rare

(*pot apărea în până la 1 din 1000 episoade de tratament*)

- Greață (senzație de rău)
- Dureri de cap
- Modificări ale unor analize ale ficatului și sângelui.

Alte reacții adverse mai puțin frecvente

(*pot apărea în până la 1 din 100 episoade de tratament*)

- Reacții alergice pe piele, inclusiv erupții pe piele, mâncărime și urticarie
- Febră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează NovoSeven

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați medicamentul după data de expirare care este menționată pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Păstrați pulberea și solventul la temperaturi sub 25°C.
- Păstrați pulberea și solventul protejate de lumină.
- A nu se congela.
- Utilizați NovoSeven imediat după amestecarea pulberii cu solventul pentru a evita contaminarea. Dacă nu îl puteți utiliza imediat după amestecare, păstrați medicamentul în flacon adaptorul de flacon și cu seringă atașată în frigider la 2°C și 8°C, dar nu mai mult de 24 de ore. Nu congelați soluția de NovoSeven și păstrați-o ferită de lumină. Nu păstrați soluția NovoSeven fără acordul medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține NovoSeven:

- Substanța activă este factorul de coagulare VIIa recombinant (eptacog alfa activat).
- Celelalte componente ale pulberii sunt clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, glicilglicină, polisorbat 80, manitol, zahăr, metionină, acid clorhidric, hidroxid de sodiu. Componentele solventului sunt histidină, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Pulberea pentru soluție injectabilă conține: 1 mg/flacon (corespunzător la 50 KUI/flacon), 2 mg/flacon (corespunzător la 100 KUI/flacon), 5 mg/flacon (corespunzător la 250 KUI/flacon) sau 8 mg/flacon (corespunzător la 400 KUI/flacon). După reconstituire, 1 ml de soluție conține 1 mg eptacog alfa (activat).

1 KUI = 1000 UI (unități internaționale).

Cum arată NovoSeven și conținutul ambalajului

Flaconul cu pulbere conține o pulbere albă și seringă preumplută conține o soluție limpede și incoloră. Soluția reconstituită este incoloră. Nu utilizați soluția reconstituită dacă observați particule în soluție sau modificarea culorii.

Fiecare cutie de NovoSeven conține:

- 1 flacon cu pulbere albă pentru soluție injectabilă
- 1 adaptor de flacon
- 1 seringă preumplută cu solvent pentru reconstituire
- 1 tijă de piston

Mărimea ambalajelor: 1 mg (50 KUI), 2 mg (100 KUI), 5 mg (250 KUI) și 8 mg (400 KUI).
Vă rugăm să consultați ambalajul exterior pentru a identifica mărimea ambalajului.

Deținătorul Autorizației de punere pe piață și fabricantul

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danemarca

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni privind utilizarea NovoSeven

CITIȚI CU ATENȚIE ACESTE INSTRUCȚIUNI ÎNAINTE DE A UTILIZA NOVOSEVEN

NovoSeven se prezintă sub formă de pulbere. Înainte de injectare (administrare) trebuie reconstituit cu solventul din seringă. Solventul este o soluție de histidină. NovoSeven reconstituit trebuie injectat în vena dumneavoastră (injectare intravenoasă). Echipamentul din această cutie este pregătit pentru reconstituirea și injectarea NovoSeven.

Veți avea nevoie de un set de administrare (tubulatură și ac cu fluturaș, tampoane sterile cu alcool, bandaje și plasturi). Aceste dispozitive nu sunt incluse în cutia NovoSeven.

Nu utilizați echipamentul fără a fi instruit corespunzător de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Întotdeauna spălați-vă pe mâini și asigurați-vă că zona din jur este curată.

Când vă pregătiți și injectați medicamentul în venă, este important să folosiți o tehnică curată și fără germeni (aseptică). O tehnică nepotrivită poate introduce germeni care infectează sângele.

Nu deschideți echipamentul până când nu sunteți pregătit să îl utilizați.

Nu folosiți echipamentul dacă acesta a căzut pe jos sau a fost deteriorat. Utilizați o cutie nouă.

Nu utilizați echipamentul dacă acesta a expirat. Utilizați o cutie nouă. Data de expirare este inscripționată după 'EXP' pe cutie, pe flacon, pe adaptorul flaconului și pe seringă preumplută.

Nu utilizați echipamentul dacă suspectați că acesta este contaminat. Utilizați o cutie nouă.

Nu aruncați niciuna dintre componente decât după ce v-ați injectat soluția reconstituită.

Echipamentul este pentru unică folosință.

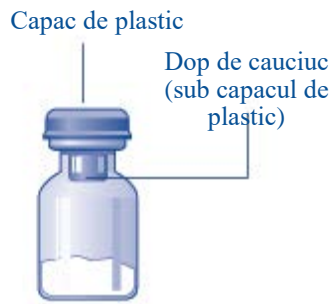
Conținut

Cutia conține:

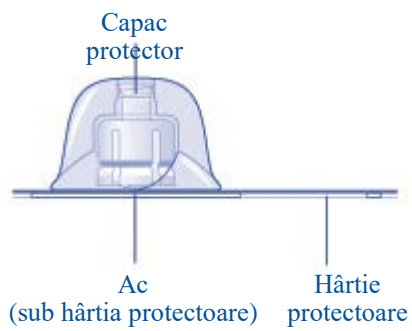
- 1 flacon cu NovoSeven pulbere
- 1 adaptor de flacon
- 1 seringă preumplută cu solvent
- 1 tijă de piston (poziționată sub seringă)

Prezentare generală

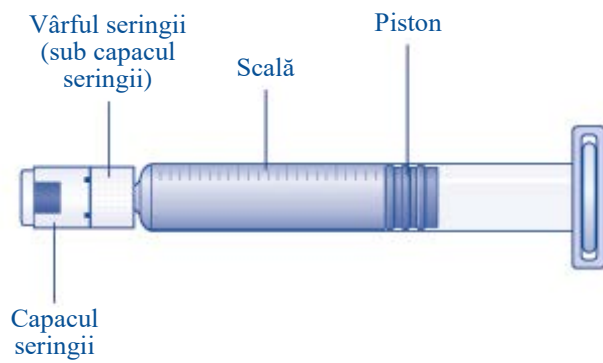
Flacon cu pulbere NovoSeven



Adaptor de flacon







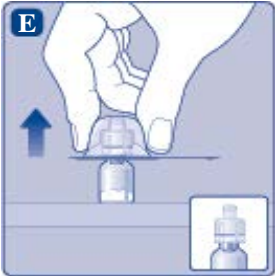
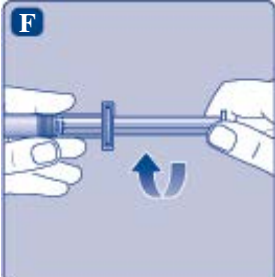


Seringă preumplută cu solvent







Tija pistonului



<p>1. Pregătirea flaconului și a seringii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Luați numărul necesar de cutii de NovoSeven. • Verificați data expirării. • Verificați numele, concentrația și culoarea cutiilor pentru a vă asigura că acestea conțin medicamentul potrivit. • Spălați-vă mâinile și uscați-le corespunzător cu un prosop curat sau aer uscat. • Scoateți flaconul, adaptorul de flacon și seringă preumplută din cutie. Lăsați neatinsă tija pistonului în cutie. • Aduceți la temperatura camerei flaconul și seringă preumplută (nu peste 37°C). Puteți face aceasta ținându-le în mâini până le simțiți la fel de calde ca și mâinile dumneavoastră. • Nu folosiți alt mod de încălzire a flaconului și a seringii preumplute. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Îndepărtați capacul de plastic al flaconului. În cazul în care capacul este slăbit sau lipsește, nu folosiți flaconul. • Ștergeți dopul de cauciuc cu un tampon steril cu alcool și lăsați-i timp să se usuce câteva secunde înainte de utilizare ca să vă asigurați că este lipsit de germeni. • Nu atingeți dopul de cauciuc cu degetele dumneavoastră deoarece puteți transfera germeni. 	
<p>2. Atașați adaptorul de flacon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Îndepărtați folia protectoare de pe adaptorul de flacon. <p>Dacă folia protectoare nu sigilează complet sau este deteriorată nu utilizați adaptorul de flacon.</p> <p>Nu scoateți adaptorul de flacon din capacul protector cu degetele dumneavoastră. Dacă atingeți acul adaptorului de flacon, pot fi transferați germenii de pe degetele dumneavoastră.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Plasați flaconul pe o suprafață plană și solidă. • Răsuciți capacul protector și introduceți adaptorul de flacon în flacon. <p>Odată atașat, nu îndepărtați adaptorul flaconului de flacon.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Strângeți ușor capacul protector între degetul mare și arătător ca în imagine. <p>Îndepărtați capacul protector de pe adaptorul de flacon.</p> <p>Nu ridicați adaptorul de flacon de pe flacon atunci când scoateți capacul protector.</p>	
<p>3. Atașați tija pistonului și seringă</p> <ul style="list-style-type: none"> • Țineți tija pistonului de capăt și scoateți-l afară din cutie. Nu atingeți alte părți sau filetul tijeii pistonului. Dacă atingeți alte părți sau filetul, pot fi transferați germenii de pe degetele dumneavoastră. <p>Conectați imediat tija pistonului la seringă prin înșurubare în sensul acelor de ceasornic în piston, în interiorul seringii preumplute, până întâmpinați rezistență.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Îndepărtați capacul seringii preumplute prin îndoire în jos până se rup perforațiile. <p>Nu atingeți vârful seringii de sub capacul seringii. Dacă atingeți vârful seringii, pot fi transferați germenii de pe degetele dumneavoastră.</p> <p>În cazul în care capacul seringii este slăbit sau lipsește, nu folosiți seringă preumplută.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Înșurubați seringă preumplută ferm în adaptorul de flacon până întâmpinați rezistență. 	

<p>4. Reconstituiți pulberea cu solventul</p> <ul style="list-style-type: none"> • Țineți seringă preumplută ușor înclinată, cu flaconul în jos. • Împingeți tija pistonului pentru a injecta tot solventul în flacon. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Mențineți tija pistonului apăsată și învârtiți ușor flaconul până când pulberea este dizolvată. <p>Nu scuturați flaconul deoarece se poate produce spumă.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examinați soluția reconstituită. Trebuie să fie incoloră. Dacă observați particule vizibile sau modificări de culoare, nu o utilizați. Utilizați o cutie nouă. 	
<p>Utilizați NovoSeven reconstituit imediat pentru a evita contaminarea.</p> <p>Dacă nu îl puteți utiliza imediat vedeți pct. 5 <i>Cum se păstrează NovoSeven</i> pe cealaltă parte a acestui prospect. Nu păstrați soluția reconstituită fără a avea instrucțiuni de la medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.</p> <p>(I) Dacă doza necesită mai mult de un flacon, repetați pașii de la A la J cu alte flacoane, adaptoare de flacon și seringi preumplute până ajungeți la doza necesară.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Mențineți pistonul împins până la capăt. • Întoarce seringă cu flaconul în sus. • Eliberați tija pistonului și lăsați-o să se deplaseze liberă înapoi, timp în care soluția reconstituită umple seringă. • Trageți încet pistonul în afară pentru a extrage soluția reconstituită în seringă. • În cazul în care aveți nevoie doar de o parte a soluției reconstituite, folosiți scala seringii pentru a vedea câtă soluție extrageți, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. • Dacă la un moment dat este prea mult aer în seringă, injectați aerul înapoi în flacon. 	

<ul style="list-style-type: none"> • În timp ce țineți flaconul răsturnat, loviți seringă ușor cu degetul, pentru ca eventualele bule de aer să se ridice în partea superioară. • Împingeți încet tija pistonului până când toate bulele de aer au fost eliminate. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Deșurubați adaptorul de flacon cu flaconul. • Nu atingeți vârful seringii. Dacă atingeți vârful seringii, pot fi transferați germeni de pe degetele dumneavoastră. 	
<p>Injectarea NovoSeven cu seringi preumplute prin conectori pentru catetere intravenoase fără ace (i.v.)</p> <p>Precauții: Seringa preumplută este din sticlă și a fost proiectată pentru a fi compatibilă cu conexiuni standard cu filet. Unii conectori fără ac, care au un vârf intern, s-au dovedit a fi incompatibili cu aceste seringi preumplute. Această incompatibilitate poate să împiedice administrarea medicamentului și/sau să conducă la deteriorarea conectorului fără ac.</p> <p>Urmați instrucțiunile de utilizare a conectorilor fără ac. Administrarea prin conectori fără ac poate necesita extragerea soluției reconstituite într-o seringă standard cu filet, sterilă, de 10 ml, din plastic. Acest pas se efectuează imediat după pasul J.</p>	
<p>5. Injectați soluția reconstituită</p> <p>NovoSeven este gata acum pentru injecție în vena dumneavoastră.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injectați soluția reconstituită conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. • Injectați lent, timp de 2 – 5 minute. <p>Injecția soluției într-un dispozitiv de acces venos central (DAVC) cum este cateterul venos central sau un port subcutanat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizați o tehnică curată, fără germeni (aseptică). Urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru utilizarea corectă a conectorului și dispozitivului venos central. • Pentru injecția prin DAVC este necesară o seringă de plastic, sterilă, de 10 ml, pentru extragerea soluției reconstituite. • Dacă DAVC trebuie curățat înainte sau după injecția NovoSeven, folosiți clorură de sodiu 9 mg/ml, soluție injectabilă. 	

Îndepărtarea

- **După injectare, aruncați în condiții de siguranță** seringă cu setul de administrare, flaconul cu adaptorul de flacon, orice cantitate de NovoSeven neutilizată și alte materiale reziduale conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Nu le aruncați în gunoiul menajer.



Nu dezamblați echipamentul înainte de a-l îndepărta.

Nu refolosiți echipamentul.