

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

NovoSeven 1 mg (50 k.i.e.) prašek in topilo za raztopino za injiciranje
NovoSeven 2 mg (100 k.i.e.) prašek in topilo za raztopino za injiciranje
NovoSeven 5 mg (250 k.i.e.) prašek in topilo za raztopino za injiciranje
NovoSeven 8 mg (400 k.i.e.) prašek in topilo za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

NovoSeven 1 mg (50 k.i.e.)

Zdravilo NovoSeven je na voljo kot prašek in topilo za raztopino za injiciranje in vsebuje 1 mg aktiviranega eptakoga alfa na vialo (ustreza 50 k.i.e./vialo).

NovoSeven 2 mg (100 k.i.e.)

Zdravilo NovoSeven je na voljo kot prašek in topilo za raztopino za injiciranje in vsebuje 2 mg aktiviranega eptakoga alfa na vialo (ustreza 100 k.i.e./vialo).

NovoSeven 5 mg (250 k.i.e.)

Zdravilo NovoSeven je na voljo kot prašek in topilo za raztopino za injiciranje in vsebuje 5 mg aktiviranega eptakoga alfa na vialo (ustreza 250 k.i.e./vialo).

NovoSeven 8 mg (400 k.i.e.)

Zdravilo NovoSeven je na voljo kot prašek in topilo za raztopino za injiciranje in vsebuje 8 mg aktiviranega eptakoga alfa na vialo (ustreza 400 k.i.e./vialo).

1 k.i.e. je enako 1.000 i.e. (mednarodnih enot).

Aktivirani eptakog alfa je rekombinantni koagulacijski faktor VIIa (rFVIIa) z molekulsko maso približno 50.000 daltonov, pridobljen z rekombinantno DNA tehnologijo iz ledvičnih celic hrčkovega mladiča (celice BHK - baby hamster kidney cells).

Po rekonstituciji s topilom vsebuje zdravilo 1 mg/ml aktiviranega eptakoga alfa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in topilo za raztopino za injiciranje

Bel liofiliziran prašek. Topilo: bistra, brezbarvna raztopina. Pripravljena raztopina ima pH približno 6,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo NovoSeven je indicirano za zdravljenje krvavitev in za preprečevanje krvavitev pri operacijah ali invazivnih postopkih v naslednjih skupinah bolnikov:

- pri bolnikih s prirojeno hemofilijo z zaviralci koagulacijskih faktorjev VIII ali IX > 5 Bethesda-enot (BU),
- pri bolnikih s prirojeno hemofilijo, pri katerih je pričakovan visok anamnističen odziv na uporabo faktorja VIII ali faktorja IX,
- pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo,
- pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem FVII,

- pri bolnikih z Glanzmannovo trombastenijo s trenutno ali preteklo refraktarnostjo proti transfuzijam trombocitov, ali če trombociti niso takoj na voljo.

Huda poporodna krvavitev

Zdravilo NovoSeven je indicirano za zdravljenje hude poporodne krvavitve, če hemostaze ni mogoče doseči z uterotoniki.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije in/ali drugih motenj strjevanja krvi.

Pri obravnavi hude poporodne krvavitve je potreben ustrezen posvet strokovnjakov različnih strok. Ti poleg porodničarjev vključujejo anesteziologe, specialiste intenzivne nege in/ali hematologe. Uporabiti je treba standardne sheme obravnave, upoštevaje potrebe vsake posamezne bolnice. Za optimizacijo koristi zdravljenja z zdravilom NovoSeven je priporočljivo vzdrževati ustrezno koncentracijo fibrinogena in število trombocitov.

Odmerjanje

Hemofilija A ali B z zaviralci ali pričakovanim velikim anamnestičnim odzivom

Odmerek

Zdravilo NovoSeven je treba dati čim prej po začetku krvavitve. Priporočeni začetni odmerek je 90 µg na kg telesne mase. Aplicira se ga v intravenski bolusni injekciji.

Po začetnem odmerku zdravila NovoSeven se lahko uporabijo dodatne injekcije. Trajanje zdravljenja in interval med injekcijami se razlikuje glede na to, kako huda je krvavitev, invazivni postopek ali operacija.

Pediatrična populacija

Trenutne klinične izkušnje ne zahtevajo splošno drugačnega odmerjanja pri otrocih in pri odraslih, čeprav je očistek pri otrocih hitrejši kot pri odraslih. Pediatrični bolniki utegnejo zato potrebovati večje odmerke rFVIIa za doseganje podobne koncentracije v plazmi, kot je dosežena pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.2).

Odmerni interval

Uvodoma na 2 do 3 ure, da se zagotovi hemostaza.

Če je treba zdravljenje nadaljevati, je mogoče potem, ko je dosežena učinkovita hemostaza, odmerni interval postopoma podaljševati na 4, 6, 8 ali 12 ur, dokler je zdravljenje indicirano.

Blage do zmerne krvavitve (vključno z zdravljenjem na domu)

Izkazalo se je, da je zgodnje ukrepanje učinkovito pri zdravljenju blagih do zmernih sklepnih, mišičnih in mukokutanih krvavitvev. Priporočiti je mogoče dve shemi odmerjanja:

- 1) Dve do tri injekcije 90 µg na kg telesne mase, aplicirane v triurnih presledkih.
Če je potrebno nadaljnje zdravljenje, se lahko aplicira dodatni odmerek 90 µg na kg telesne mase.
- 2) Ena posamična injekcija 270 µg na kg telesne mase.

Zdravljenje na domu ne sme trajati več kot 24 ur.

Nadaljnje zdravljenje na domu pride v poštev šele po posvetu s centrom za zdravljenje hemofilije.

Pri starejših bolnikih ni kliničnih izkušenj z uporabo posamičnega odmerka 270 µg na kilogram telesne mase.

Resne krvavitve

Priporočen je začetni odmerek 90 µg na kg telesne mase; aplicirati ga je mogoče na poti v bolnišnico, kjer ponavadi poteka zdravljenje. Naslednji odmerek se razlikuje glede na vrsto in resnost krvavitve. Zdravilo je treba uvodoma, do kliničnega izboljšanja, dajati na dve uri. Če je indicirano nadaljnje zdravljenje, je mogoče odmerni interval nato 1 do 2 dneva podaljšati na 3 ure. Potem je mogoče odmerni interval postopoma podaljševati na 4, 6, 8 ali 12 ur, dokler je zdravljenje indicirano. Večjo krvavitev se lahko zdravi od 2 do 3 tedne ali še dalj, če je klinično upravičeno.

Invazivni postopki/operacija

Tik pred posegom je treba dati začetni odmerek 90 µg na kg telesne mase. Odmerek je treba ponoviti čez 2 uri in potem v 2- do 3-urnih presledkih v prvih 24 do 48 urah, odvisno od opravljenega posega in bolnikovega kliničnega stanja. Po večjih operacijah je treba z odmerkom nadaljevati v 2- do 4-urnih presledkih 6 do 7 dni. Odmerni interval je potem mogoče podaljšati na 6 do 8 ur za nadaljnja 2 tedna zdravljenja. Bolniki, ki so prestali večjo operacijo, lahko zdravilo dobivajo od 2 do 3 tedne, dokler ni končano celjenje.

Pridobljena hemofilija

Odmerek in odmerni interval

Zdravilo NovoSeven je treba aplicirati čim prej po začetku krvavitve. Priporočeni začetni odmerek, apliciran z intravensko bolusno injekcijo, je 90 µg na kg telesne mase. Če je potrebno, je mogoče po začetnem odmerku zdravila NovoSeven dati še dodatne injekcije. Trajanje zdravljenja in presledek med injkcijami se razlikujeta glede na izrazitost krvavitve oz. potrebne invazivne postopke ali operacijo.

Začetni odmerni interval mora biti od 2 do 3 ure. Ko je dosežena hemostaza, je mogoče odmerni interval postopno podaljševati na vsake 4, 6, 8 ali 12 ur za toliko časa, kot je indicirano zdravljenje.

Pomanjkanje faktorja VII

Odmerek, odmerni območje in odmerni interval

Priporočeno odmerni območje za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri odraslih in otrocih, ki so prestali operacijo ali invazivni postopek, je od 15 do 30 µg na kg telesne mase na 4 do 6 ur, dokler ni dosežena hemostaza. Odmerek in pogostnost injiciranja je treba prilagoditi posamezniku.

Pediatrična populacija

Pridobljene klinične izkušnje v dolgotrajni profilaksi v pediatrični populaciji, mlajši od 12 let in s hudim kliničnim fenotipom, so omejene (glejte poglavje 5.1).

Odmerek in pogostnost injiciranja za profilakso morata temeljiti na kliničnem odzivu in morata biti prilagojena posamezniku.

Glanzmannova trombastenija

Odmerek, odmerni območje in odmerni interval

Priporočeni odmerek za zdravljenje krvavitev in za preprečevanje krvavitev pri bolnikih, ki so prestali operacije ali invazivne postopke, je 90 µg (razpon od 80 do 120 µg) na kg telesne mase v dveurnih presledkih (od 1,5 do 2,5 ure). Za zagotovitev učinkovite hemostaze je treba aplicirati vsaj tri odmerke. Priporočeni način uporabe je bolusna injekcija, ker se ob stalni infuziji lahko pojavi neučinkovitost.

Pri bolnikih, ki niso refraktarni, so prva izbira zdravljenja Glanzmannove trombastenije trombociti.

Huda poporodna krvavitev

Razpon odmerkov in odmerni interval

Priporočeni razpon odmerkov za zdravljenje krvavitev je od 60 do 90 µg na kg telesne mase v intravenski bolusni injekciji. Največje koagulacijsko delovanje je mogoče pričakovati po 10 minutah. Drugi odmerek je mogoče uporabiti glede na klinični odziv posamezne bolnice.

V primeru nezadostnega hemostatskega odziva je priporočljivo uporabiti drugi odmerek po 30 minutah.

Način uporabe

Za navodila o pripravi raztopine pred uporabo glejte poglavje 6.6. Raztopino aplicirajte v 2- do 5-minutni intravenski bolusni injekciji.

Nadziranje zdravljenja – laboratorijske preiskave

Zdravljenja z zdravilom NovoSeven ni treba nadzirati. Odmerjanje je potrebno uravnavati glede na resnosti krvavitve in kliničnem odzivu na zdravilo NovoSeven.

Dokazano je, da se po uporabi rFVIIa protrombinski čas (PČ) in aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) skrajšata, vendar ni ugotovljeno, da bi PČ in aPTČ korelirala s klinično učinkovitostjo rFVIIa.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, katero koli pomožno snov, ki je navedena v poglavju 6.1, ali mišje, hrčkove ali goveje beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V patoloških stanjih, pri katerih je lahko tkivni faktor izražen znatneje kot normalno, lahko obstaja med zdravljenjem z zdravilom NovoSeven tveganje za trombotične dogodke ali indukcije diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK).

Takšne okoliščine lahko vključujejo bolnike z napredovano aterosklerotično boleznijo, zmečkaninami, septikemijo ali DIK. Zaradi tveganja trombemboličnih zapletov morate zdravilo NovoSeven uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo koronarne bolezni, bolnikih z boleznijo jeter, bolnikih po operacijah, nosečnicah, ženskah v obporodnem obdobju, novorojenčkih in pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za trombembolične dogodke ali DIK. V takšnih okoliščinah morate možno korist zdravljenja z zdravilom NovoSeven pretehtati v primerjavi s tveganjem za te zaplete.

Kar zadeva hudo poporodno krvavitev in nosečnost, so klinična stanja (porod, huda krvavitev, transfuzija, DIK, operacija/invazivni posegi in koagulopatija) znani dejavniki, ki pripomorejo k tveganju za trombembolije, zlasti tveganju za venske trombembolije, povezane z uporabo zdravila NovoSeven (glejte poglavje 4.8).

Rekombinantni koagulacijski faktor VIIa zdravila NovoSeven lahko vsebuje sledi mišjih IgG, govejih IgG in drugih rezidualnih beljakovin kulture (hrčkove in goveje serumske beljakovine), zato obstaja pri bolnikih, ki dobivajo to zdravilo, neznatna možnost za pojav preobčutljivosti na te beljakovine. V takšnih primerih je treba razmisliti o zdravljenju z intravenskimi antihistaminiki.

Če se pojavi alergijska ali anafilaktična reakcija, morate uporabo zdravila nemudoma prekiniti. V primeru šoka uporabite standardne ukrepe za zdravljenje šoka. Bolnika morate seznaniti z zgodnimi znaki preobčutljivostnih reakcij. Bolniku je treba naročiti, da mora v primeru pojava takšnih simptomov nemudoma prenehati uporabljati zdravilo in se mora posvetovati z zdravnikom.

V primeru hudih krvavitev je treba zdravilo aplicirati v bolnišnici, po možnosti tam, kjer so specializirani za zdravljenje bolnikov s hemofilijo z zaviralci koagulacijskih faktorjev VIII in IX – če to ni mogoče, pa v tesnem sodelovanju z zdravnikom, specializiranim za zdravljenje hemofilije.

Če krvavitve ni moč obvladati, je obvezno zdravljenje v bolnišnici. Bolniki oz. tisti, ki zanje skrbijo, morajo zdravnika oz. nadzorno bolnišnico obvestiti o vseh uporabah zdravila NovoSeven, čim prej je mogoče.

Pri bolnikih s pomanjkanjem faktorja VII je treba pred in po uporabi zdravila NovoSeven nadzirati protrombinski čas in koagulacijsko aktivnost faktorja VII. Če aktivnost faktorja VIIa ne uspe doseči pričakovane ravni ali krvavitev po zdravljenju s priporočenimi odmerki ni obvladana, obstaja sum na tvorbo protiteles in opraviti je treba preiskavo nanje. Pri bolnikih s pomanjkanjem FVII, ki so prejeli zdravilo NovoSeven med operacijo, so poročali o pojavu tromboze. Tveganje za trombozo pri bolnikih s pomanjkanjem FVII, zdravljenih z zdravilom NovoSeven, ni znano (glejte poglavje 5.1).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tveganje za možne interakcije med zdravilom NovoSeven in koncentratu koagulacijskih faktorjev ni znano. Izogibati se je treba sočasni uporabi koncentratov protrombinskega kompleksa, tako aktiviranih kot neaktiviranih.

Opisano je, da antifibrinolitiki pri bolnikih s hemofilijo zmanjšajo izgubo krvi med operacijami, zlasti pri ortopedskih operacijah in operacijah v predelih z izrazito fibrinolitično aktivnostjo, kot je npr. ustna votlina. Antifibrinolitiki se uporabljajo tudi za zmanjšanje izgube krvi pri ženskah s poporodno krvavitvijo. Vendar so izkušnje s sočasno uporabo antifibrinolitikov in rFVIIa omejene.

Na podlagi predklinične študije (glejte poglavje 5.3) rFVIIa in rFXIII ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji. Kliničnih podatkov o medsebojnem delovanju rFVIIa in rFXIII ni na voljo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Iz previdnosti se je uporabi zdravila NovoSeven med nosečnostjo bolje izogniti. Podatki, zbrani pri omejenem številu nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu pri odobrenih indikacijah, ne kažejo neželenih učinkov rFVIIa na nosečnost ali zdravje ploda/novorojenca. Do sedaj ni na voljo drugih relevantnih epidemioloških podatkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se rFVIIa pri človeku izloča v materino mleko. Izločanje rFVIIa v mleko pri živalih ni raziskano. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitve dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitve zdravljenja z zdravilom NovoSeven je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom NovoSeven za žensko.

Plodnost

Podatki predkliničnih študij kot tudi izkušnje po prihodu zdravila na trg ne kažejo, da bi rFVIIa škodljivo vplival na plodnost moških ali žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje opisani neželeni učinki so zmanjšan terapevtski odziv, pireksija, izpuščaj, venski trombembolični dogodki, srbenje in urtikarija. Ti neželeni učinki so bili opisani občasno ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 1 je prikazan seznam neželenih učinkov, ki so bili ugotovljeni v kliničnih preskušanjih in tistih, ki so bili spontano poročani po začetku trženja. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki, ki so bili spontano poročani po začetku trženja (torej ne v kliničnih preskušanjih) so navedeni s "pogostnost ni znana".

V kliničnih preskušanjih pri 484 bolnikih (4.297 epizod zdravljenja) s hemofilijo A in B, pridobljeno hemofilijo, pomanjkanjem faktorja VII ali Glanzmannovo trombastenijo so se neželeni učinki pojavljali pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Ker je bilo v kliničnih preskušanjih uporabljenih manj kot 10.000 epizod zdravljenja, je "redko" ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) najmanjša pogostnost, ki jo lahko določimo.

Najpogosteje se pojavljajta neželena učinka pireksija in izpuščaj (občasno: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), najresnejši neželeni učinki pa vključujejo venske trombembolične dogodke (občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in arterijske trombembolične dogodke (redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Pogostnosti resnih in neresnih neželenih učinkov zdravila so navedene v spodnji preglednici po organskih sistemih.

Preglednica 1 Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in neželeni učinki, spontano poročani po začetku trženja

MedDRA organski sistem	Občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Pogostnost ni znana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		<ul style="list-style-type: none">- diseminirana intravaskularna koagulacija (glejte poglavje 4.4)- povezani laboratorijski izvidi, vključno s povečano koncentracijo D-dimera in zmanjšano koncentracijo AT (glejte poglavje 4.4)- koagulopatija	
Bolezni prebavil		<ul style="list-style-type: none">- navzea	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<ul style="list-style-type: none">- zmanjšan terapevtski odziv*- pireksija	<ul style="list-style-type: none">- reakcija na mestu injiciranja, vključno s	

		bolečino na mestu injiciranja	
Bolezni imunskega sistema		- preobčutljivost (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	- anafilaktična reakcija
Preiskave		- zvišanje razgradnih produktov fibrina - zvišanje alanin-aminotransferaze, alkalne fosfataze, laktat-dehidrogenaze in protrombina	
Bolezni živčevja		- glavobol	
Bolezni kože in podkožja	- izpuščaj (vključno z alergijskim dermatitisom in eritematoznim izpuščajem) - srbenje in urtikarija		- zardevanje - angioedem
Žilne bolezni	- venski tromboembolični dogodki (globoka venska tromboza, tromboza na mestu intravenske aplikacije, pljučna embolija, tromboembolični dogodki v jetrih, vključno s trombozo portalne vene, tromboza ledvične vene, tromboflebitis, površinski tromboflebitis in ishemija črevesa)	- arterijski tromboembolični dogodki (miokardni infarkt, možganski infarkt, možganska ishemija, zapora možganske arterije, cerebrovaskularni incident, tromboza ledvične arterije, periferna ishemija, tromboza periferne arterije in ishemija črevesa) - angina pectoris	- tromb v srcu

* Opisano je bilo pomanjkanje učinkovitosti (zmanjšan terapevtski odziv). Pomembno je, da shema odmerjanja zdravila NovoSeven upošteva odmerna priporočila, navedena v poglavju 4.2.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nastanek zaviralnih protiteles

Izkušnje po prihodu zdravila na trg kažejo, da pri bolnikih s hemofilijo A ali B ni poročil o zaviralnih protitelesih proti zdravilu NovoSeven ali FVII. Med opazovalnim registrskim spremljanjem bolnikov s prirojenim pomanjkanjem FVII je bil v obdobju po začetku trženja opisan pojav inhibicijskih protiteles proti zdravilu NovoSeven.

Pojav protiteles proti zdravilu NovoSeven in FVII je edini neželeni učinek zdravila, opisan v kliničnih preskušanjih bolnikov s pomanjkanjem faktorja VII, izpostavljenih zdravilu NovoSeven (pogostnost: pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)). V nekaterih primerih so imela ta protitelesa zaviralen učinek *in vitro*. Prisotni so bili dejavniki tveganja, ki bi lahko pripomogli k razvoju protiteles, med njimi predhodno zdravljenje s človeško plazmo in/ali faktorjem VII, pridobljenim iz plazme, huda mutacija gena FVII in preveliko odmerjanje zdravila NovoSeven. Bolnike s pomanjkanjem faktorja VII, ki se zdravijo z zdravilom NovoSeven, je treba spremljati glede protiteles (glejte poglavje 4.4).

Trombembolični dogodki – arterijski in venski

Če je zdravilo NovoSeven uporabljeno pri bolnikih zunaj odobrenih indikacij, so arterijski trombembolični dogodki pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Opravljena je bila metaanaliza kumulativnih podatkov s placebom kontroliranih preskušanj, opravljenih zunaj trenutno odobrenih indikacij v različnih kliničnih okoliščinah, od katerih ima vsaka posebne značilnosti bolnikov in s tem različne osnovne profile tveganja. Ta metaanaliza je pokazala večje tveganje arterijskih trombemboličnih dogodkov (glejte preglednico: Žilne bolezni) (5,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom NovoSeven, in 3,0 % bolnikov, ki so dobivali placebo).

Ker varnost in učinkovitost zdravila NovoSeven izven odobrenih indikacij nista bili dokazani, se ga izven indikacij naj ne uporablja.

Trombembolični dogodki lahko povzročijo zastoj srca.

Druge posebne skupine bolnikov

Bolniki s pridobljeno hemofilijo

V kliničnih preskušanjih z 61 bolniki s pridobljeno hemofilijo v skupno 100 epizodah zdravljenja je bilo ugotovljeno, da se določeni neželeni učinki pojavljajo pogosteje (1 % epizod zdravljenja): arterijski trombembolični dogodki (zapora možganske arterije, cerebrovaskularni incident), venski trombembolični dogodki (pljučna embolija in globoka venska tromboza), angina pectoris, siljenje na bruhanje, pireksija, eritematozni izpuščaji in zvišanje razgradnih produktov fibrina.

Ženske s hudo poporodno krvavitvijo

V odprtem, randomiziranem kliničnem preskušanju so o venskih trombemboličnih dogodkih poročali pri 2 od 51 bolnic, zdravljenih z enim samim odmerkom zdravila NovoSeven (mediani odmerek 58 $\mu\text{g}/\text{kg}$) in pri nobeni od 33 bolnic, ki niso bile zdravljene z zdravilom NovoSeven; ne v eni ne v drugi skupini niso poročali o arterijskih trombemboličnih dogodkih.

V 4 neintervencijskih študijah so o venskih trombemboličnih dogodkih poročali pri 3 od 358 (0,8 %) bolnic, ki so prejemale zdravilo NovoSeven (mediani razpon odmerkov od 63 do 105 $\mu\text{g}/\text{kg}$), in o arterijskih trombemboličnih dogodkih pri 1 (0,3 %) bolnici, ki je prejela zdravilo NovoSeven.

Za znane dejavnike, ki pripomorejo k tveganju za tromboembolije, povezanem z nosečnostjo in hudimi poporodnimi krvavitvami, glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso raziskali toksičnih učinkov, ki omejujejo odmerke zdravila NovoSeven.

Pri bolnikih s hemofilijo so bili v 16. letih opisani štirje primeri prevelikega odmerjanja. Edini zaplet, opisan v povezavi s prevelikim odmerjanjem, je bilo rahlo prehodno zvišanje krvnega tlaka pri 16-letnem bolniku, ki je dobil 24 mg rFVIIa namesto 5,5 mg.

Med bolniki s pridobljeno hemofilijo ali Glanzmannovo trombastenijo ni opisanih primerov prevelikega odmerjanja.

Pri bolnikih s pomanjkanjem faktorja VII, pri katerih je priporočeni odmerek 15–30 µg/kg rFVIIa, je bilo eno preveliko odmerjanje povezano s trombotičnim dogodkom (okcipitalna kap) pri starejšem (> 80 let) moškem, ki je dobil 10- do 20-kratni priporočeni odmerek. Poleg tega je bilo preveliko odmerjanje pri enem bolniku s pomanjkanjem faktorja VII povezano s pojavom protiteles proti zdravilu NovoSeven in FVII.

Razporeda odmerkov se ne sme namenoma povečati nad priporočene odmerke, ker ni informacij o dodatnih tveganjih, ki jih to lahko povzroči.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: krvni koagulacijski faktorji, oznaka ATC: B02BD08.

Mehanizem delovanja

Zdravilo NovoSeven vsebuje aktivirani rekombinantni koagulacijski faktor VII. Mehanizem delovanja vključuje vezavo faktorja VIIa na izpostavljeni tkivni faktor. Ta kompleks aktivira faktor IX v faktor IXa in faktor X v faktor Xa, kar povzroči začetno pretvorbo majhne količine protrombina v trombin. Trombin povzroči aktivacijo trombocitov in faktorjev V in VIII na mestu poškodbe ter nastanek hemostatskega čepa s spremembo fibrinogena v fibrin. Farmakološki odmerki zdravila NovoSeven aktivirajo faktor X neposredno na površini aktiviranih trombocitov, ki se nahajajo na mestu poškodbe, neodvisno od tkivnega faktorja. Posledica je pretvorba protrombina v veliko količino trombina, neodvisno od tkivnega faktorja.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinek faktorja VIIa povzroči zvečano lokalno nastajanje faktorja Xa, trombina in fibrina.

Pri zdravih osebah in bolnikih s hemofilijo je bil čas do največjega koagulacijskega delovanja približno 10 minut po uporabi zdravila NovoSeven.

Teoretičnega tveganja za razvoj sistemske aktivacije koagulacijskega sistema pri bolnikih z osnovnimi boleznimi, ki povečujejo nagnjenost k DIK, ni mogoče povsem izključiti.

Klinična učinkovitost in varnost

Prirojeno pomanjkanje FVII

V opazovalnem registru (F7HAEM-3578), ki zajema osebe s prirojenim pomanjkanjem FVII, je bil mediani odmerek za dolgotrajno profilakso krvavitev pri 22 pediatričnih bolnikih (mlajših od 12 let) s pomanjkanjem faktorja VII in hudim kliničnim fenotipom 30 µg/kg (razpon: 17 µg/kg - 200 µg/kg; najpogosteje uporabljen je bil odmerek 30 µg/kg pri 10 bolnikih). Povprečna pogostnost odmerkov je bila 3 odmerki na teden (razpon: 1 - 7; najpogosteje navedena pogostnost odmerkov je bila 3 na teden pri 13 bolnikih).

V istem registru so se trombembolični dogodki pojavili pri 3 od 91 bolnikov, ki so potrebovali kirurško zdravljenje.

Glanzmannova trombastenija

Opazovalni register (F7HAEM-3521) je zajel 133 oseb z Glanzmannovo trombastenijo, ki so se zdravili z zdravilom NovoSeven. Mediani odmerek na aplikacijo pri zdravljenju 333 epizod krvavitev

je znašal 90 µg/kg (razpon od 28 do 450 µg/kg). Zdravilo NovoSeven so uporabili pri 157 kirurških posegih v medianem odmerku 92 µg/kg (do 270 µg/kg). Zdravljenje z zdravilom NovoSeven, samim ali v kombinaciji z antifibrinolitiki in/ali s trombociti, je bilo opredeljeno kot učinkovito, če se je krvavitev ustavila za vsaj 6 ur. Pri bolnikih s pozitivno refraktarnostjo na transfuzijo trombocitov je delež učinkovitosti znašal 81 %, pri bolnikih z negativno refraktarnostjo na transfuzijo trombocitov pa je delež učinkovitosti znašal 82 %. Pri bolnikih s pozitivnim testom na protitelesa proti trombocitom je delež učinkovitosti znašal 77 %, pri bolnikih z negativnim testom na protitelesa proti trombocitom pa je delež učinkovitosti znašal 85 %. Pozitivni status pomeni vsaj en pozitiven test pri katerem koli sprejemu v bolnišnico.

Huda poporodna krvavitev

Učinkovitost in varnost zdravila NovoSeven so v multicentričnem, odprtem kliničnem preskušanju ocenili pri 84 ženskah s hudo poporodno krvavitvijo. Bolnice so po neuspešni uporabi uterotonikov (sulproston) randomizirali ali na en odmerek 60 µg/kg zdravila NovoSeven (poleg standardne oskrbe, N = 42) ali na referenčno zdravljenje (samo standardna oskrba, N = 42). Terapevtski skupini sta bili pred randomizacijo dobro uravnoteženi glede na demografske značilnosti in zdravljenje poporodne krvavitve. Fibrinogen in traneksaminska kislina sta bila del standardne oskrbe. Informacije o uporabi fibrinogena in traneksaminske kisline so bile na voljo za približno 57 % bolnic v skupini z zdravilom NovoSeven in za 43 % bolnic v referenčni skupini. Od teh je približno 40 % bolnic v obeh skupinah prejelo fibrinogen in/ali traneksaminsko kislino. Krvavitev je veljala za ustavljeno (tj. uspešno zdravljenje), če se je ocenjeno izgubljanje krvi v 30 minutah po randomizaciji zmanjšalo na manj kot 50 ml v 10 minutah. Če je bila krvavitev neobvladana ali neobvladljiva, so prišli v poštev invazivni postopki.

V primarni analizi je imelo vsaj en embolizacijski in/ali ligacijski postopek manj žensk v skupini z zdravilom NovoSeven kot v referenčni skupini (21 v prvi in 35 v drugi). To ustreza statistično značilnemu 40-odstotnemu zmanjšanju relativnega tveganja v skupini z zdravilom NovoSeven v primerjavi z referenčno skupino (relativno tveganje = 0,60 (95-odstotni interval zaupanja: od 0,43 do 0,84, p = 0,0012)).

V referenčni skupini je 8 od 42 bolnic prejelo kasneje zdravilo NovoSeven, kot sočutno zdravljenje, da bi se izognili rešilni histerektomiji; to je uspelo v 2 primerih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravi preiskovanci

Porazdelitev, izločanje in linearnost

Farmakokinetiko rFVIIa so v študiji s povečevanjem odmerka raziskali pri 35 zdravih belskih in japonskih preiskovancih s koagulacijskim preizkusom z FVII. Preiskovance so stratificirali glede na spol in etnično skupino. Dobili so 40, 80 in 160 µg rFVIIa na kilogram telesne mase (3 odmerke vsakega) in/ali placebo. Farmakokinetika je bila med spoloma in etničnima skupinama podobna. Povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil od 130 do 165 ml/kg, povprečna vrednost očistka je segala od 33,3 do 37,2 ml/h×kg. Povprečni terminalni razpolovni čas sega od 3,9 do 6,0 ur. Farmakokinetični profili so pokazali sorazmernost odmerku.

Hemofilija A ali B z zaviralci

Porazdelitev, izločanje in linearnost

Farmakokinetične lastnosti rFVIIa so s preizkusom z FVIIa raziskali pri 12 pediatričnih (2–12 let) in 5 odraslih bolnikih, ki niso krvaveli. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil pri pediatričnih bolnikih 196 ml/kg in pri odraslih 159 ml/kg.

Povprečni očistek je bil pri pediatričnih bolnikih približno 50 % večji kot pri odraslih (78 v primerjavi s 53 ml/h×kg), ugotovljeni povprečni terminalni razpolovni čas pa je bil v obeh skupinah 2,3 ure. Kot kaže, je očistek povezan s starostjo, zato je lahko očistek pri mlajših bolnikih za več kakor 50 % večji. Pri otrocih so ob uporabi raziskovanih odmerkov 90 in 180 µg na kilogram telesne mase ugotovili sorazmernost odmerku, kar se ujema s prejšnjimi izsledki pri manjših odmerkih (17,5–70 µg/kg rFVIIa).

Pomanjkanje faktorja VII

Porazdelitev in izločanje

Farmakokinetika posamičnih odmerkov rFVIIa 15 in 30 µg na kg telesne mase se med odmerkoma ni značilno razlikovala po parametrih, neodvisnih od odmerka: volumnu porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (280–290 ml/kg), razpolovnem času (2,82–3,11 ure), skupnem telesnem očistku (70,8–79,1 ml/h×kg) in povprečnem času zadrževanja (3,75–3,80 ure). Povprečna *in vivo* obnova v plazmi je bila približno 20 %.

Glanzmannova trombastenija

Farmakokinetika zdravila NovoSeven pri bolnikih z Glanzmannovo trombastenijo ni raziskana, vendar je mogoče pričakovati, da je podobna farmakokinetiki pri bolnikih s hemofilijo A in B.

Huda poporodna krvavitev

Farmakokinetika zdravila NovoSeven pri bolnicah s hudo poporodno krvavitvijo ni raziskana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vsi izsledki v programu predklinične varnosti so bili povezani s farmakološkim učinkom rFVIIa.

Možni sinergistični učinek kombiniranega zdravljenja z rFXIII in rFVIIa v naprednem srčno-žilnem modelu pri opicah cynomolgus je povzročil čezmeren farmakološki učinek (trombozo in smrt) pri manjših odmerkih kot v primeru uporabe vsake od učinkovin same zase.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

natrijev klorid
kalcijev klorid dihidrat
glicilglicin
polisorbat 80
manitol
saharoza
metionin
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Topilo

histidin
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila NovoSeven se ne sme mešati z raztopinami za infundiranje ali dajati v kapalni infuziji.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila, pakiranega za prodajo, je 3 leta, če je zdravilo shranjeno pri temperaturi do 25 °C.

V viali

Po pripravi je kemična in fizikalna stabilnost dokazana za 6 ur pri temperaturi 25 °C in 24 ur pri temperaturi 5 °C.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila priprava opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Pripravljeno raztopino je treba shranjevati v viali.

V 50-mililitrski polipropilenski injekcijski brizgi v bolnišničnem okolju

Rekonstitucijo mora opraviti ustrezno usposobljeno osebje v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. V takšnih pogojih sta kemična in fizikalna stabilnost dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C in shranjevanju v 50-mililitrski brizgi (polipropilen). Če zdravilo ni uporabljeno takoj, so pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in čas shranjevanja med uporabo ne sme biti daljši, kot je navedeno zgoraj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

- Prašek in topilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Prašek in topilo shranjujte zaščiteno pred svetlobo.
- Ne zamrzujte.
- Za pogoje shranjevanja pripravljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Topilo za zdravilo NovoSeven je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Pakiranje zdravila NovoSeven 1 mg (50 k.i.e.)/NovoSeven 2 mg (100 k.i.e.) vsebuje:

- 1 vialo (2 ml) z belim praškom za raztopino za injiciranje,
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo (3 ml) s topilom za pripravo raztopine,
- 1 nosilec bata,
- 1 nastavek za vialo z integriranim filtrom za delce z velikostjo por 25 mikrometrov.

Pakiranje zdravila NovoSeven 5 mg (250 k.i.e.)/NovoSeven 8 mg (400 k.i.e.) vsebuje:

- 1 vialo (12 ml) z belim praškom za raztopino za injiciranje,
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo (10 ml) s topilom za pripravo raztopine,
- 1 nosilec bata,
- 1 nastavek za vialo z integriranim filtrom za delce z velikostjo por 25 mikrometrov.

Viala: viala iz stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz klorobutilne gume, prekritim z aluminijastim pokrovčkom. Zaprta viala je opremljena s polipropilenskim zaščitnim snemnim pokrovčkom.

Napolnjena injekcijska brizga: telo iz stekla tipa I s polipropilensko vzvratno zaporo in batom iz bromobutilne gume. Pokrovček brizge je iz bromobutilne gume in polipropilenskega zaščitnega pečata.

Nosilec bata: izdelan iz polipropilena.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Topilo za zdravilo NovoSeven je na voljo v napoljnjeni injekcijski brizgi. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj. Postopki za ravnanje so opisani spodaj.

Prašek v viali in topilo v napoljnjeni injekcijski brizgi

Vedno uporabljajte aseptičen postopek.

Rekonstitucija

- Viala s praškom NovoSeven in napolnjena injekcijska brizga s topilom morata imeti ob pripravi sobno temperaturo. Odstranite plastični pokrovček z viale. Če pokrovček ne sedi trdno ali ga sploh ni, vialo ne uporabite. Gumijasti zamašek vialo obrišite s sterilnim alkoholnim zloženecem in pustite nekaj sekund, da se posuši, preden vialo uporabite. Ne dotikajte se gumijastega zamaška, potem ko ste ga obrisali.
- Z nastavka za vialo odstranite zaščitni papir. Ne vzemite nastavka vialo iz zaščitnega pokrovčka. Če zaščitni papir ni povsem prilepljen ali je pretrgan, nastavka za vialo ne uporabite. Obrnite zaščitni pokrovček in namestite nastavek za vialo na vialo. S palcem in kazalcem rahlo stisnite zaščitni pokrovček. Odstranite zaščitni pokrovček z nastavka za vialo.
- Privijte nosilec bata v smeri urinega kazalca v bat, ki je v notranjosti napolnjene injekcijske brizge, dokler ne začutite upora. Odstranite pokrovček brizge z napolnjene injekcijske brizge, tako da ga upognete navzdol, dokler se perforacija ne prelomi. Ne dotikajte se konice brizge pod pokrovčkom brizge. Če pokrovček brizge ne sedi trdno ali ga sploh ni, napolnjene injekcijske brizge ne uporabite.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo trdno privijte na nastavek za vialo, dokler ne začutite upora. Napolnjeno injekcijsko brizgo držite rahlo nagnjeno in viala naj bo obrnjena navzdol. Potiskajte nosilec bata, da boste v vialo vbrizgali vse topilo. Nosilec bata držite pritisnjen dol in previdno vrtite vialo, dokler se ves prašek ne raztopi. Vialo ne stresajte, ker to povzroči penjenje.

Če je potreben večji odmerek, ponovite postopek z dodatnimi vialami, napolnjenimi injekcijskimi brizgami in nastavki za vialo.

Pripravljena raztopina zdravila NovoSeven je brezbarvna in jo je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana.

Zdravilo NovoSeven je priporočljivo uporabiti takoj po pripravi. Za pogoje shranjevanja pripravljene raztopine zdravila glejte poglavje 6.3.

Aplikacija

- Držite nosilec bata pritisnjen do konca noter. Obrnite brizgo z vialo na glavo. Nehajte potiskati nosilec bata in pustite, da se sam od sebe pomika nazaj, medtem ko pripravljena raztopina polni brizgo. Potegnite nosilec bata rahlo navzdol, da boste zmešano raztopino potegnili v brizgo.
- Medtem ko držite vialo obrnjeno na glavo, previdno potrkaite po brizgi, da se bodo morebitni zračni mehurčki dvignili na vrh. Nosilec bata počasi potiskajte, dokler vsi zračni mehurčki ne izginejo.

Če ni potreben celotni odmerek, uporabite merilo na brizgi, da boste videli, koliko pripravljene raztopine ste izvlekli.

- Odvijte nastavek za vialo skupaj z vialo.

- Zdravilo NovoSeven je zdaj pripravljeno za injiciranje. Poiščite primerno mesto in počasi, od 2 do 5 minut, injicirajte zdravilo NovoSeven v veno, ne da bi iglo odstranili z mesta injiciranja.

Uporabljeni material varno zavržite. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Postopek za združevanje vsebine vial (le za bolnišnično uporabo)

Med študijami *in vitro* sta bili kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C v 50-mililitrski brizgi (polipropilen). Kompatibilnost z zdravilom je dokazana za sisteme, sestavljene iz 50-mililitrske brizge (polipropilen), 2-metrške infuzijske cevke (polietilen) in linijskih filtrov z velikostjo por od 0,2 do 5 mikrometrov.

Združevanje vsebine vial (le za bolnišnično uporabo):

- Vse korake mora izvesti ustrezno usposobljeno osebje v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.
- Če zdravilo ni pripravljeno, združeno ali uporabljeno, kot je priporočeno, so čas in pogoji med uporabo odgovornost uporabnika.
- Poskrbeti morate, da je uporabljen nastavek za vialo.
- Zdravilo pripravite, kot je opisano zgoraj pod naslovom *Rekonstitucija*. Odvijte prazno brizgo z nastavka viala in poskrbite, da je na viali, ki vsebuje pripravljeno zdravilo, nameščen nastavek za vialo.
- Postopek ponovite z ustreznim številom dodatnih vial, napolnjenih injekcijskih brizg in nastavkov za vialo.
- V 50-mililitrsko brizgo (polipropilen) potegnite približno 5 ml sterilnega zraka. Injekcijsko brizgo trdno privijte na nastavek za vialo, dokler ne začutite upora. Držite injekcijsko brizgo rahlo nagnjeno in tako, da je viala obrnjena navzdol. Previdno potisnite bat, da boste v vialo injicirali malo zraka. Obrnite brizgo z vialo na glavo in potegnite vsebino viala v brizgo.
- Zgoraj navedeni postopek ponovite s preostalimi vialami pripravljenega zdravila, da boste v brizgo dobili želeno količino.
- Za dajanje zdravila je treba zagotoviti, da je uporabljen linijski filter z velikostjo por od 0,2 do 5 mikrometrov. Poskrbite, da so brizga, infuzijska cevka in linijski filter pred uporabo ustrezno pripravljeni in ne vsebujejo zraka.
- Brizga z ustrezno pripravljenim zdravilom je zdaj pripravljena za dajanje z infuzijsko črpalko (primerna za 50-mililitrsko brizgo) z oznako CE.
- Z infuzijsko črpalko sme ravnati le usposobljeno bolnišnično osebje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJA ZA PROMET

NovoSeven 1 mg (50 k.i.e.)
EU/1/96/006/008

NovoSeven 2 mg (100 k.i.e.)
EU/1/96/006/009

NovoSeven 5 mg (250 k.i.e.)
EU/1/96/006/010

NovoSeven 8 mg (400 k.i.e.)
EU/1/96/006/011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 23. februar 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 09. februar 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Besedilo na škatli****1. IME ZDRAVILA**

NovoSeven 1 mg
prašek in topilo za raztopino za injiciranje
aktivirani eptakog alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Aktivirani eptakog alfa, 1 mg/vialo (50 k.i.e./vialo), 1 mg/ml po pripravi;

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Vsako pakiranje vsebuje:

1 vialo s praškom,
1 napolnjeno injekcijsko brizgo s topilom in ločen nosilec bata,
1 nastavek za vialo za pripravo raztopine.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo. Za injiciranje v enkratnem odmerku.
Zdravilo je treba aplicirati takoj po pripravi.
Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do/

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.
Shranjujte zaščiteno pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/96/006/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NovoSeven 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za vialo s praškom

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

NovoSeven 1 mg
prašek za injekcijo
aktivirani eptakog alfa
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Za injiciranje v enkratnem odmerku.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do/

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 mg

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za napolnjeno injekcijsko brizgo s topilom

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Topilo za NovoSeven

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do/

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Besedilo na škatli****1. IME ZDRAVILA**

NovoSeven 2 mg
prašek in topilo za raztopino za injiciranje
aktivirani eptakog alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Aktivirani eptakog alfa, 2 mg/vialo (100 k.i.e./vialo), 1 mg/ml po pripravi;

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Vsako pakiranje vsebuje:

1 vialo s praškom,
1 napolnjeno injekcijsko brizgo s topilom in ločen nosilec bata,
1 nastavek za vialo za pripravo raztopine.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo. Za injiciranje v enkratnem odmerku.
Zdravilo je treba aplicirati takoj po pripravi.
Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do/

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.
Shranjujte zaščiteno pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/96/006/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NovoSeven 2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za vialo s praškom

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

NovoSeven 2 mg
prašek za injekcijo
aktivirani eptakog alfa
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Za injiciranje v enkratnem odmerku.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do/

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 mg

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za napolnjeno injekcijsko brizgo s topilom

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Topilo za NovoSeven

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do/

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Besedilo na škatli****1. IME ZDRAVILA**

NovoSeven 5 mg
prašek in topilo za raztopino za injiciranje
aktivirani eptakog alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Aktivirani eptakog alfa, 5 mg/vialo (250 k.i.e./vialo), 1 mg/ml po pripravi;

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Vsako pakiranje vsebuje:

1 vialo s praškom,
1 napolnjeno injekcijsko brizgo s topilom in ločen nosilec bata,
1 nastavek za vialo za pripravo raztopine.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo. Za injiciranje v enkratnem odmerku.
Zdravilo je treba aplicirati takoj po pripravi.
Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do/

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.
Shranjujte zaščiteno pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/96/006/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NovoSeven 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za vialo s praškom

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

NovoSeven 5 mg
prašek za injekcijo
aktivirani eptakog alfa
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Za injiciranje v enkratnem odmerku.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do/

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 mg

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za napolnjeno injekcijsko brizgo s topilom

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Topilo za NovoSeven

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do/

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Besedilo na škatli****1. IME ZDRAVILA**

NovoSeven 8 mg
prašek in topilo za raztopino za injiciranje
aktivirani eptakog alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Aktivirani eptakog alfa, 8 mg/vialo (400 k.i.e./vialo), 1 mg/ml po pripravi;

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Vsako pakiranje vsebuje:

1 vialo s praškom,
1 napolnjeno injekcijsko brizgo s topilom in ločen nosilec bata,
1 nastavek za vialo za pripravo raztopine.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo. Za injiciranje v enkratnem odmerku.
Zdravilo je treba aplicirati takoj po pripravi.
Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do/

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.
Shranjujte zaščiteno pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/96/006/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NovoSeven 8 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za vialo s praškom

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

NovoSeven 8 mg
prašek za injekcijo
aktivirani eptakog alfa
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Za injiciranje v enkratnem odmerku.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do/

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

8 mg

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za napolnjeno injekcijsko brizgo s topilom

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Topilo za NovoSeven

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do/

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

8 ml

6. DRUGI PODATKI

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

NovoSeven 1 mg (50 k.i.e.) prašek in topilo za raztopino za injiciranje
NovoSeven 2 mg (100 k.i.e.) prašek in topilo za raztopino za injiciranje
NovoSeven 5 mg (250 k.i.e.) prašek in topilo za raztopino za injiciranje
NovoSeven 8 mg (400 k.i.e.) prašek in topilo za raztopino za injiciranje

aktivirani eptakog alfa

Preden dobite injekcijo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo NovoSeven in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NovoSeven
3. Kako uporabljati zdravilo NovoSeven
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NovoSeven
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Na drugi strani lista: Navodila za uporabo zdravila NovoSeven

1. Kaj je zdravilo NovoSeven in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo NovoSeven je krvni koagulacijski faktor. Učinkuje tako, da v primeru, ko bolnikovi lastni faktorji strjevanja ne delujejo, naredi strdek na mestu krvavitve.

Zdravilo NovoSeven se uporablja za zdravljenje krvavitev in preprečevanje čezmernih krvavitev po operaciji ali drugih pomembnih zdravljenjih. Zgodnje zdravljenje z zdravilom NovoSeven zmanjša obseg krvavitve in skrajša njeno trajanje. Deluje pri vseh vrstah krvavitev, vključno s krvavitvami v sklepe. To zmanjša potrebo po sprejemu v bolnišnico in število dni odsotnosti z dela ali iz šole.

Uporablja se pri ljudeh, ki imajo:

- *prirojeno hemofilijo* in se ne odzivajo normalno na zdravljenje s faktorjem VIII ali IX,
- *pridobljeno hemofilijo*,
- *pomanjkanje faktorja VII*,
- *Glanzmannovo trombastenijo* (motnjo strjevanja krvi), ki je ni mogoče učinkovito zdraviti s transfuzijo trombocitov, ali če trombociti niso takoj na voljo.

Zdravilo NovoSeven lahko zdravnik uporabi tudi za zdravljenje hude krvavitve po porodu, kljub temu da nimate motnje strjevanja krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NovoSeven

Ne uporabljajte zdravila NovoSeven,

- če ste alergični na eptakog alfa (učinkovina v zdravilu NovoSeven) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na mišje, hrčkovne ali kravje beljakovine (npr. kravje mleko).

- ▶ Če kaj od naštetega velja za vas, ne uporabite zdravila NovoSeven in se posvetujte s svojim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila NovoSeven morate svojemu zdravniku povedati:

- če ste bili pred kratkim operirani,
- če ste nedavno imeli poškodbo z zmečkanino,
- če imate zaradi bolezni zožene arterije (ateroskleroza),
- če imate večje tveganje za krvne strdke (tromboza),
- če imate hudo bolezen jeter,
- če imate resno okužbo krvi,
- če ste nagnjeni k *diseminirani intravaskularni koagulaciji* (DIK, stanje, pri katerem povsod v krvnem obtoku nastajajo krvni strdki). V tem primeru vas morajo skrbno nadzorovati.

- ▶ Če kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Druga zdravila in zdravilo NovoSeven

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila NovoSeven ne uporabljajte sočasno s koncentratu *protrombinskega kompleksa* ali rFXIII. Če uporabljate zdravila, ki vsebujejo faktor VIII ali IX, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden uporabite zdravilo NovoSeven.

O sočasni uporabi zdravila NovoSeven in *antifibrinolitičnih zdravil* (npr. aminokaprojska ali traneksamska kislina), ki se prav tako uporabljajo za obvladovanje krvavitev, je izkušenj malo. Preden uporabite zdravilo NovoSeven skupaj s temi zdravili, se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden boste uporabili to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu zdravila NovoSeven na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvedli. Vendar ni zdravstvenih razlogov, zaradi katerih bi lahko pričakovali, da bo to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo NovoSeven vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na injekcijo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo NovoSeven

Prašek NovoSeven je treba zmešati s topilom in injicirati v veno. Glejte na drugo stran lista za podrobna navodila.

Kdaj se morate zdraviti

Zdravljenje krvavitve začnite čim prej, najbolje v 2 urah.

- V primerih blage ali zmerne krvavitve morate samozdravljenje začeti čim prej, najbolje doma.
- V primeru hude krvavitve se morate posvetovati z zdravnikom. Zdravljenje hudih krvavitev ponavadi poteka v bolnišnici in prvi odmerek zdravila NovoSeven si lahko sami injicirate na poti tja.

Sami se ne smete zdraviti več kot 24 ur, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

- Vsakokrat, ko uporabite zdravilo NovoSeven, o tem čim prej obvestite zdravnika ali bolnišnico.
- Če krvavitev ni obvladana v 24 urah, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom. Verjetno boste potrebovali zdravljenje v bolnišnici.

Odmerek

Prvi odmerek morate prejeti čim prej po začetku krvavitve. Posvetujte se z zdravnikom o tem, kako uporabljati injekcije in kako dolgo nadaljevati z njihovo uporabo.

Odmerek bo določil zdravnik na podlagi vaše telesne mase, vašega stanja in vrste krvavitve.

Da boste dosegli najboljše uspehe, natančno upoštevajte predpisani odmerek. Zdravnik vam lahko spremeni odmerek.

Če imate hemofilijo:

Običajni odmerek je 90 mikrogramov na vsak kilogram telesne mase; injekcijo lahko ponovite na 2 do 3 ure, dokler krvavitev ni obvladana.

Zdravnik vam lahko svetuje posamičen odmerek 270 mikrogramov na vsak kilogram telesne mase.

Kliničnih izkušenj z uporabo tega posamičnega odmerka pri bolnikih, starejših od 65 let, ni.

Če imate pomanjkanje faktorja VII:

Običajni odmerek za vsako injekcijo je 15 do 30 mikrogramov na vsak kilogram telesne mase.

Če imate Glanzmannovo trombastenijo:

Običajni odmerek za vsako injekcijo je 90 mikrogramov (razpon od 80 do 120 mikrogramov) na vsak kilogram telesne mase.

Če injicirate večji odmerek zdravila NovoSeven, kot bi smeli

Če injicirate preveč zdravila NovoSeven, nemudoma poiščite zdravniški nasvet.

Če pozabite injicirati zdravilo NovoSeven

Če pozabite injicirati zdravilo ali če želite prenehati zdravljenje, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Redki (*pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 epizod zdravljenja*)

- Alergijske, preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije. Med znaki so lahko izpuščaj na koži, srbečica, vročinski oblivi in koprivnica, piskajoče ali težko dihanje, omotica ali omedlevica in huda oteklost ustnic ali žrela ali oteklost na mestu injiciranja.
- Krvni strdki v srčnih arterijah (posledica je lahko srčni infarkt ali angina pectoris), možganskih arterijah (posledica je lahko možganska kap), črevesnih ali ledvičnih arterijah. Med znaki so lahko huda bolečina v prsih, zadihanost, zmedenost, težave z govorom ali gibanjem (ohromelost) ali bolečine v trebuhu.

Občasni (*pojavi se lahko pri največ 1 od 100 epizod zdravljenja*)

- Krvni strdki v venah pljuč, nog, jeter, ledvic ali na mestu injiciranja. Med znaki so lahko težko dihanje, pordela in boleča oteklost noge ter bolečine v trebuhu.
- Pomanjkljiv učinek ali zmanjšan odziv na zdravljenje.

► Če opazite katerega koli od teh resnih neželenih učinkov, nemudoma poiščite zdravniško pomoč. Povejte, da ste uporabljali zdravilo NovoSeven.

Zdravnika opozorite, če ste kdaj imeli alergijsko reakcijo, kajti morda vas bo moral natančneje spremljati. V večini primerov krvnih strdkov so bolniki imeli nagnjenost k motnjam strjevanja krvi.

Ostali redki neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 epizod zdravljenja)

- siljenje na bruhanje (slabost v želodcu)
- glavobol
- spremembe izvidov nekaterih preiskav jeter in krvi

Ostali občasni neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 100 epizod zdravljenja)

- alergijske kožne reakcije, vključno z izpuščajem, srbečico in koprivnico
- zvišana telesna temperatura

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila NovoSeven

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Prašek in topilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Prašek in topilo shranjujte zaščiteno pred svetlobo.
- Ne zamrzujte.
- Zdravilo NovoSeven uporabite takoj potem, ko prašek zmešate s topilom, da boste preprečili okužbo. Če ga ne morete uporabiti takoj po pripravi, ga morate shraniti v viali (nastavek za vialo in brizga morata ostati nameščena) v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C, vendar ne več kot 24 ur. Pripravljene raztopine NovoSeven ne zamrzujte in jo shranjujte zaščiteno pred svetlobo. Raztopine ne shranjujte brez posveta z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo NovoSeven

- Učinkovina je rekombinantni koagulacijski faktor VIIa (aktivirani eptakog alfa).
- Pomožne snovi v prašku so natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, glicilglicin, polisorbitat 80, manitol, saharoza, metionin, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid. Topilo vsebuje histidin, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid in vodo za injekcije.

Prašek za raztopino za injiciranje vsebuje: 1 mg/vialo (ustreza 50 k.i.e./vialo), 2 mg/vialo (ustreza 100 k.i.e./vialo), 5 mg/vialo (ustreza 250 k.i.e./vialo) ali 8 mg/vialo (ustreza 400 k.i.e./vialo).

Po pripravi vsebuje 1 ml raztopine 1 mg aktiviranega eptakoga alfa.

1 k.i.e. je enako 1.000 i.e. (mednarodnih enot).

Izgled zdravila NovoSeven in vsebina pakiranja

Viala s praškom vsebuje bel prašek, napolnjena injekcijska brizga pa bistro in brezbarvno raztopino. Pripravljena raztopina je brezbarvna. Pripravljene raztopine ne uporabite, če se v njej pojavijo delci ali če opazite, da je obarvana.

Eno pakiranje zdravila NovoSeven vsebuje:

- 1 vialo z belim praškom za raztopino za injiciranje,
- 1 nastavek za vialo,
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo s topilom za pripravo raztopine,
- 1 nosilec bata.

Velikosti pakiranja: 1 mg (50 k.i.e.), 2 mg (100 k.i.e.), 5 mg (250 k.i.e.) in 8 mg (400 k.i.e.).
Za velikost tega pakiranja glejte zunanjo ovojnino.

Imetnik dovoljenja za promet in proizvajalec

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsvaerd, Danska

Navodilo je bilo nazadnje posodobljeno:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo zdravila NovoSeven

PRED UPORABO ZDRAVILA NOVOSEVEN NATANČNO PREBERITE TA NAVODILA

Zdravilo NovoSeven je na voljo kot prašek. Pred injiciranjem (uporabo) se ga mora zmešati s topilom, ki je priloženo v injekcijski brizgi. Topilo je raztopina s histidinom. Pripravljeno zdravilo NovoSeven je treba injicirati v veno (intravenska injekcija). Oprema v tem pakiranju je namenjena za pripravo in injiciranje zdravila NovoSeven.

Potrebovali boste tudi komplet za injiciranje (cevko in iglo z metuljčkom, sterilne alkoholne zložence, vpojno gazo in obliže). Ti pripomočki niso vključeni v pakiranje zdravila NovoSeven.

Ne uporabljajte opreme, dokler vas vaš zdravnik ali medicinska sestra tega ne naučita ustrezno.

Vedno si umijte roke in poskrbite, da je vaša okolica čista.

Pomembno je, da med pripravo in injiciranjem zdravila v veno **uporabljate čist postopek brez klic (aseptičen postopek)**. Če postopek ni pravilen, lahko vnesete klice, ki lahko okužijo kri.

Ne odpirajte opreme, dokler niste pripravljeni, da jo uporabite.

Ne uporabljajte opreme, če vam je padla ali če je poškodovana. Namesto tega uporabite novo pakiranje.

Ne uporabljajte zdravila po izteku roka uporabnosti. Namesto tega uporabite novo pakiranje. Datum izteka roka uporabnosti je natisnjen na škatli, viali, nastavku za vialo in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake "Uporabno do".

Opreme ne uporabite, če sumite, da je onesnažena (kontaminirana). Namesto tega uporabite novo pakiranje.

Ne zavržite ničesar, dokler si pripravljene raztopine ne injicirate.

Oprema je namenjena samo za enkratno uporabo.

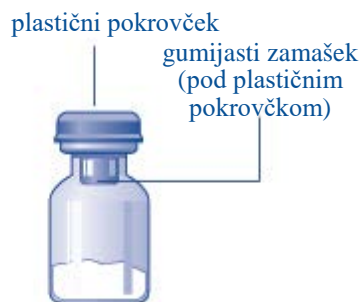
Vsebina

Pakiranje vsebuje:

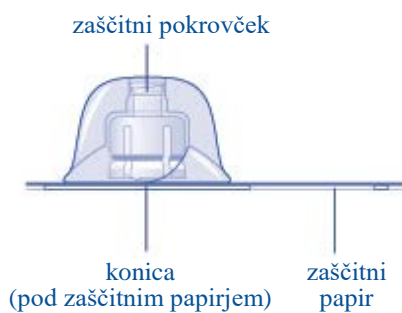
- 1 vialo s praškom NovoSeven,
- 1 nastavek za vialo,
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo s topilom,
- 1 nosilec bata (nameščen pod brizgo).

Pregled

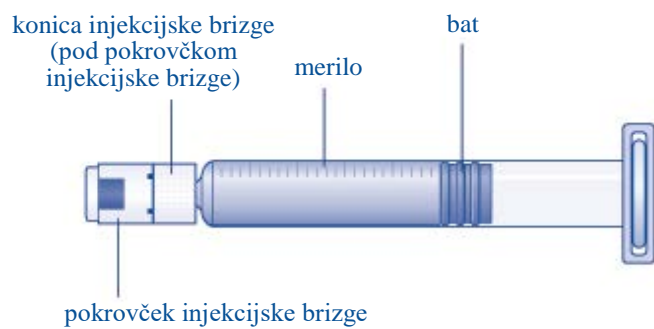
viala s praškom NovoSeven



nastavek za vialo







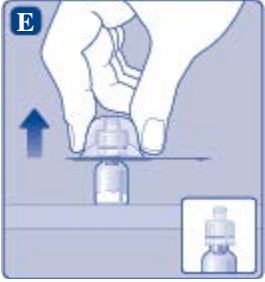
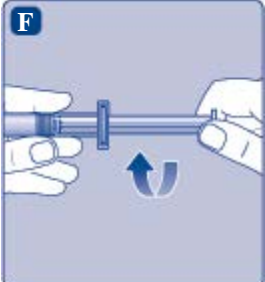


napolnjena injekcijska brizga s topilom






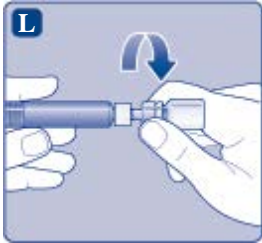
nosilec bata



<p>1. Pripravite vialo in injekcijsko brizgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vzemite toliko pakiranj zdravila NovoSeven, kot jih potrebujete. • Preverite datum izteka roka uporabnosti. • Preverite ime, jakost in barvo pakiranja; tako se boste prepričali, da vsebuje pravo zdravilo. • Umijte si roke in jih povsem osušite s čisto brisačo ali na zraku. • Vzemite vialo, nastavek za vialo in napolnjeno injekcijsko brizgo iz škatle. Nosilec bata pustite nedotaknjen v škatli. • Vialo in napolnjeno injekcijsko brizgo ogrejte na sobno temperaturo (do 37 °C). To lahko naredite tako, da ju držite v dlaneh, dokler nista enako topli kot vaše dlani. • Za gretje vialo in napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte nobenega drugega načina. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Odstranite plastični pokrovček z vialo. Če plastični pokrovček ni trdno pričvrščen ali ga sploh ni, vialo ne uporabite. • Gumijasti zamašek obrišite s sterilnim alkoholnim zložencem in pustite nekaj sekund, da se na zraku posuši, preden vialo uporabite. Tako boste poskrbeli, da bo čim bolj brez klic. • Ne dotikajte se gumijastega zamaška s prsti, ker lahko tako prenesete klice. 	
<p>2. Namestite nastavek za vialo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Z nastavka za vialo odstranite zaščitni papir. Če zaščitni papir ni povsem prilepljen ali je pretrgan, nastavka za vialo ne uporabite. <p>Nastavka za vialo ne jemljite iz zaščitnega pokrovčka s prsti. Če se dotaknete konice nastavka za vialo, lahko nanj prenesete klice s prstov.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Vialo postavite na ravno in trdno površino. • Obrnite zaščitni pokrovček in namestite nastavke za vialo na vialo. <p>Ko je nastavek nameščen, ga ne odstranjujte več z viale.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • S palcem in kazalcem rahlo stisnite zaščitni pokrovček, kot je prikazano. <p>Odstranite zaščitni pokrovček z nastavka za vialo.</p> <p>Ko odstranjujete zaščitni pokrovček, pazite, da ne dvignete nastavka za vialo z viale.</p>	
<p>3. Namestite nosilec bata in injekcijsko brizgo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primate nosilec bata za široki zgornji del in ga vzemite iz škatle. Ne dotikajte se stranskih delov ali navoja nosilca bata. Če se dotaknete stranskih delov ali navoja, lahko nanje prenesete klice s prstov. • Takoj privijte nosilec bata v injekcijsko brizgo, tako da ga vrtite v smeri urinega kazalca v bat, ki je v notranjosti napolnjene injekcijske brizge, dokler ne začutite upora. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Odstranite pokrovček injekcijske brizge z napolnjene injekcijske brizge, tako da ga upognete navzdol, dokler se perforacija ne prelomi. <p>Ne dotikajte se konice injekcijske brizge pod pokrovčkom injekcijske brizge. Če se dotaknete konice brizge, lahko nanjo prenesete klice s prstov.</p> <p>Če pokrovček brizge ni trdno pričvrščen ali ga sploh ni, napolnjene injekcijske brizge ne uporabite.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Napolnjeno injekcijsko brizgo trdno privijte na nastavke za vialo, dokler ne začutite upora. 	

<p>4. Prašek zmešajte s topilom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Napolnjeno injekcijsko brizgo držite rahlo nagnjeno, tako da je viala obrnjena navzdol. • Potiskajte nosilec bata, da boste v vialo vbrizgali celotno količino topila. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Nosilec bata držite pritisnjen do konca in previdno vrtite vialo, dokler se ves prašek ne raztopi. Viale ne stresajte, ker to povzroči penjenje. • Preverite pripravljeno raztopino. Biti mora brezbarvna. Če opazite vidne delce ali obarvanost, je ne uporabite. Namesto tega uporabite novo pakiranje. 	
<p>Pripravljeno zdravilo NovoSeven uporabite takoj, da boste preprečili okužbe.</p> <p>Če ga ne morete uporabiti takoj, glejte poglavje 5, <i>Shranjevanje zdravila NovoSeven</i>, na drugi strani tega navodila. Pripravljene raztopine ne shranjujte brez posveta s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.</p> <p>(I) Če za svoj odmerek potrebujete več kot eno vialo, ponovite korake od A do J z dodatnimi vialami, nastavki za vialo in napolnjenimi injekcijskimi brizgami, dokler ne dosežete potrebnega odmerka.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Držite nosilec bata pritisnjen do konca. • Obrnite injekcijsko brizgo z vialo na glavo. • Nehajte potiskati nosilec bata in pustite, da se sam od sebe pomika nazaj, medtem ko pripravljena raztopina polni injekcijsko brizgo. • Potegnite nosilec bata rahlo navzdol, da boste pripravljeno raztopino potegnili v injekcijsko brizgo. • Če potrebujete le del pripravljene raztopine, uporabite merilo na injekcijski brizgi, da boste videli, koliko pripravljene raztopine ste izvlekli, tako kot sta vam naročila zdravnik ali medicinska sestra. • Če je kadar koli v injekcijski brizgi preveč zraka, potisnite zrak nazaj v vialo. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Medtem ko držite vialo obrnjeno na glavo, previdno potrkajte injekcijsko brizgo, da se bodo morebitni zračni mehurčki dvignili na vrh. • Nosilec bata potiskajte, dokler vsi zračni mehurčki ne izginejo. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Odvijte nastavek za vialo skupaj z vialo. • Ne dotikajte se konice injekcijske brizge. Če se dotaknete konice injekcijske brizge, lahko nanjo prenesete klice s prstov. 	
<p>Injiciranje zdravila NovoSeven z napolnjeno injekcijsko brizgo in brezigelnimi konektorji za intravenske (i.v.) katetre</p> <p>Opozorilo: Napolnjena injekcijska brizga je izdelana iz stekla in pripravljena tako, da je združljiva s povezavami, ki imajo nastavek luer. Nekateri brezigelni konektorji, ki imajo notranjo konico, niso združljivi z napolnjeno injekcijsko brizgo. Ta nezdružljivost lahko prepreči aplikacijo zdravila in/ali povzroči okvaro brezigelnega konektorja.</p> <p>Upoštevajte navodila za uporabo brezigelnega konektorja. Za aplikacijo zdravila skozi brezigelne konektorje bo morda potrebno izvleči pripravljeno raztopino v standardno 10-ml sterilno plastično brizgo, ki ima nastavek luer. To morate storiti takoj po koraku J.</p>	
<p>5. Injicirajte pripravljeno raztopino</p> <p>Zdravilo NovoSeven je zdaj pripravljeno za injiciranje v veno.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pripravljeno raztopino injicirajte, kot vam je naročil vaš zdravnik ali medicinska sestra. • Injicirajte počasi, v času od 2 do 5 minut. <p>Injiciranje raztopine skozi centralni venski dostop (CVD), na primer skozi centralni venski kateter ali subkutani nastavek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uporabite čist in aseptičen (brez klic) postopek. Upoštevajte navodila za pravilno uporabo konektorja in CVD v dogovoru z zdravnikom ali medicinsko sestro. • Injiciranje v CVD lahko zahteva uporabo sterilne 10-ml plastične brizge za izvek pripravljene raztopine. • Če je treba linijo CVD pred injiciranjem zdravila NovoSeven ali po injiciranju sprati, uporabite raztopino 9 mg/ml natrijevega klorida za injekcije. 	

Odstranjevanje

- **Po injiciranju varno zavrzite** injekcijsko brizgo in komplet za injiciranje, vialo z nastavkom za vialo, vso neporabljeno zdravilo NovoSeven in drug odpadni material, kot vam je naročil vaš zdravnik ali medicinska sestra.
- Ničesar od tega ne smete odvreči med običajne gospodinjske odpadke.



Ne razstavlajte opreme, preden jo zavržete.

Opremo uporabite samo enkrat.