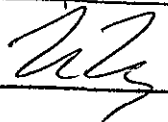


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 9633/25.08.04г.	
Др. №7/17.08.2004г. СКОТЕБМ-В	

Novo Seven®

НовоСевън

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. Търговско име на лекарствения продукт

NovoSeven® 1.2 mg (60 KIU)

НовоСевън 1.2 mg (60 KIU) – прах и разтворител за инжекционен разтвор

NovoSeven® 2.4 mg (120 KIU)

НовоСевън 2.4 mg (120 KIU) – прах и разтворител за инжекционен разтвор

NovoSeven® 4.8 mg (240 KIU)

НовоСевън 4.8 mg (240 KIU) – прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. Количествен и качествен състав

eptacog alfa (activated) 1.2 mg /флакон (отговаря на 60 KIU /флакон)

eptacog alfa (activated) 2.4 mg /флакон (отговаря на 120 KIU /флакон)

eptacog alfa (activated) 4.8 mg /флакон (отговаря на 240 KIU /флакон)

1 KIU е еквивалентна на 1000 IU (Международни Единици)

eptacog alfa (activated) е рекомбинантен фактор на кръвосъсирването VIIa, с молекулна маса приблизително 50 000 Далтона, произведен чрез генно инженерство от бъбречни клетки на новородени хамстери (ВНК клетки).

След разтваряне 1 ml разтвор съдържа 0.6 mg eptacog alfa (activated).

За помощни вещества вж. секция 6.1 Списък на помощните вещества.

3. Лекарствена форма

Прах и и разтворител за инжекционен разтвор

4. Клинични данни

4.1 Показания

НовоСевън е показан за лечение на кръвоизливи и за превенция на кръвоизливи при подлежащи на хирургични или инвазивни процедури при следните групи пациенти:

- При пациенти с вродена (наследствена) хемофилия с инхибитори срещу факторите на кръвосъсирване VIII или IX > 5BU
- При пациенти с наследствена хемофилия, при които се очаква изразен инхибиторен отговор към прилагане на фактор VIII или фактор IX
- При пациенти с придобита хемофилия
- При пациенти с наследствен дефицит на FVII
- При пациенти с тромбастения на Glanzmann с антитела към GP IIb-IIIa и/или HLA и с минало или настоящо неповлияване от тромбоцитни трансфузии.

4.2 Дозировка и начин на употреба

4.2.1 Дозировка



Хемофилия А или В с инхибитори или придобита хемофилия

Доза:

НовоСевън трябва да се приложи възможно най-рано след започване на кръвоизлив. Препоръчителната начална доза, въведена чрез болусна венозна инжекция, е 90 µg/kg телесно тегло.

След първоначалната доза НовоСевън може да се повтори. Продължителността на лечението и интервалът между инжекциите варира в зависимост от тежестта на кръвоизлива, извършените инвазивни процедури или хирургична интервенция.

Интервал между дозите:

Първоначално 2-3 часа до получаването на хемостаза.

Ако е необходима по-нататъшна терапия, дозовият интервал може постепенно да се увеличи след като веднъж е постигната ефективна хемостаза, на всеки 4, 6, 8 или 12 часа, докато се прецени, че лечение е адекватно.

При леки до умерени кръвоизливи (включително амбулаторно лечение):

При домашно лечение на леки до умерени ставни, мускулни и кожно - лигавични кръвоизливи е ефективно ранното приложение на дози от 90 µg на kg телесно тегло. За постигане на хемостаза е прилагано лечение с 1 до 3 дози през интервал от 3 часа, като за поддържане на хемостазата е въведена и една допълнителна доза. Продължителността на домашното лечение не трябва да превишава 24 часа.

При тежки кръвоизливи

По принцип се препоръчва начална доза от 90 µg на kg телесно тегло, която може да се приложи по пътя за болницата, в която пациентът обикновено се лекува. Дозировката се определя от вида и тежестта на кръвоизлива. Честотата на прилагане първоначално трябва да бъде на всеки два часа до установяване на клинично подобрение. Ако е показана непрекъсната терапия, интервалът на прилагане може да се увеличи до 3 часа в продължение на 1-2 дни. Впоследствие интервалът на приложение може да се увеличи постепенно на всеки 4, 6, 8 или 12 часа докато се прецени, че лечение е адекватно. Тежък кръвоизлив може да се лекува 2-3 седмици, но лечението може да се продължи при наличие на клинични показания.

При инвазивни процедури/хирургични интервенции

Непосредствено преди хирургическа интервенция трябва да се въведе начална доза от 90 µg на kg телесно тегло. Същата доза трябва да се въведе повторно след два часа и в следващите 24-48 часа трябва да продължи въвеждането ѝ през 2-3 часови интервали в зависимост от вида на извършената интервенция и клиничното състояние на пациента. В голямата хирургия приложението трябва да продължи 6-7 дни през 2-4 часа. Интервалът между дозите може да се увеличи през следващите две седмици лечение на 6-8 часа. Пациентите, претърпели големи хирургически интервенции могат да се лекуват до 2-3 седмици, докато настъпи заздравяване на оперативната рана.

Дефицит на Factor VII

Доза, дозиране и дозови интервали:

Препоръчителната дозировка за лечение на кръвоизливи при пациенти, подлежащи на хирургична интервенция или инвазивни процедури е 15 – 30 µg на kg телесно тегло на



всеки 4-6 часа, докато се постигне хемостаза. Дозата и честотата на инжекциите трябва да се определят за всеки индивидуално.

Тромбастения на Glanzmann

Доза, дозиране и дозови интервали:

Препоръчителната доза за лечение и превенция на кръвоизливи при пациенти, подлежащи на хирургична интервенция или инвазивни процедури е 90 µg (диапазон 80–120 µg) за kg телесно тегло на интервали от два часа (1.5 – 2.5 часа). Трябва да се приложат най-малко три дози, за да се осигури ефективна хемостаза. Препоръчителният път на въвеждане е болусна инжекция, тъй като може да се получи липса на ефект поради продължителната инфузия.

За тези пациенти, които не са рефракторни на лечение с тромбоцитни маси, прилагането им е средство на първи избор при лечение на тромбастения на Glanzmann.

4.2.2 Начин на употреба

Разтворете препаратата както е описано в точка 6.6. и го въведете венозно в болусна инжекция за 2-5 минути.

НовоСевън не трябва да се смесва с инфузионни разтвори или да се прилага чрез капкова инфузия.

4.2.3 Мониториране на лечението – лабораторни тестове

Няма изискване за мониториране на терапията с НовоСевън. Тежестта на кървене и клиничния отговор към прилагането на НовоСевън трябва да ръководят дозирането.

След прилагане на НовоСевън протромбиновото време (РТ) и активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) са понижени, макар че не е демонстрирана връзка между РТ и aPTT и клиничната ефикасност на НовоСевън.

4.3 Противопоказания

Доказана свръхчувствителност към активната субстанция, помощните вещества или към белтъци от мишка, хамстер или от говежди произход може да бъде противопоказание за приложението на НовоСевън.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

В случаи на патологични състояния, при които може да има по-високо от нормалното освобождаване на тъканен фактор, прилагането на НовоСевън е свързано с риск от развитие на тромботична активност или възникване на дисеминирана интравасална коагулация (ДИК).

Такива състояния могат да включват пациенти с напреднала атеросклероза, травми с размачкване на тъкани, септицемия или ДИК.

Като рекомбинантен фактор на кръвосъсирването VII, НовоСевън може да съдържа следи от миши IgG, говежди IgG и други остатъчни белтъци от производствената култура (серумни белтъци от хамстер или от говежди произход) и затова съществува макар и малка вероятност лекуваните с този препарат пациенти да развият свръхчувствителност към посочените белтъци.

В случаи на тежки кръвоизливи медикаментът трябва да се прилага в болнична обстановка, за предпочитане в специализираните центрове за лечение на пациенти с хемофилия с инхибитори към кръвосъсирващите фактори VIII или IX, а когато това е



невъзможно - в тясно сътрудничество с лекар, специалист по лечението на хемофилията.

Продължителността на домашното лечение не трябва да превишава 24 часа. Ако кръвоизливът не се овладее, хоспитализацията е задължителна. Пациентите/придружителите трябва да информират лекаря/наблюдаващото здравно заведение възможно най-рано за всички възможни апликации на НовоСевън.

Пациенти с недостиг на фактор VII трябва да се проследят за протромбиново време и коагулираща активност на фактор VII преди и след прилагане на НовоСевън. В случай, че активността на фактор VIIa не успее да достигне очакваното ниво или кръвенето не се контролира след лечение с препоръчителните дози, може да има съмнение за образуване на антитела и трябва да се извърши определяне на антителата. Не е известен риск от тромбоза при пациенти с недостиг на фактор VII, лекувани с НовоСевън.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Не е известно дали съществува риск от възможно взаимодействие между НовоСевън и концентрати на други фактори на кръвосъсирването. Трябва да се избягва едновременната употреба на активирани и неактивирани концентрати на фактори на протромбиновия комплекс.

Има данни, че антифибринолитичите намаляват кръвозагубата във връзка с хирургични операции при пациенти, страдащи от хемофилия, особено в ортопедичната хирургия и при операции в области с висока фибринолитична активност, каквато е устната кухина. Опитът с едновременно приложение е на антифибринолитици и НовоСевън обаче е ограничен.

4.6 Бременност и кърмене

При изследване на репродукцията върху животни е доказано, че венозното приложение на НовоСевън няма ефект върху развитието на плода, фертилността или репродуктивността. Не е известно дали НовоСевън може да увреди плода, когато се прилага при бременни жени, и дали повлиява репродуктивната способност. НовоСевън трябва да се прилага при бременни само при наличие на строги показания за прилагането му.

Употреба по време на кърмене: Не е известно дали НовоСевън се отделя с майчината кърма. При кърмачки НовоСевън трябва да се прилага с внимание.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни такива ефекти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



На основание на данни от пост-маркетинговия опит, нежеланите лекарствени реакции са редки 0.6% (< 1 на 1 000 стандартни дози). При анализиране по системи, докладваните през пост-маркетинговия период честоти на нежеланите реакции, включващи сериозните и леките реакции, са посочени в таблицата:

Нарушения на кръвта и лимфата	
Много редки (< 1/10000)	Докладвани са няколко случая на нарушения на коагулацията, като увеличен D-димер и консумативна коагулопатия. Пациенти с повишен риск от дисеминирана интравазална коагулопатия, описани в 4.4. "Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба", трябва внимателно да бъдат мониторирани.
Сърдечни нарушения	
Много редки (< 1/10000)	Инфаркт на миокарда: описан по-долу в «сериозни тромботични нежелани реакции по време на пост-маркетинговия период»
Гастроинтестинални нарушения	
Много редки (< 1/10000)	Докладвани са няколко случая на гадене.
Общи нарушения и такива според мястото на приложение	
Редки (>1/10000, <1/1000)	Докладвана е липса на ефикасност (намален терапевтичен отговор). Важно е дозовият режим на НовоСевън да е в съответствие с препоръчаното дозиране в 4.2.1. «Дозировка».
Много редки (< 1/10000)	Може да настъпи треска. В редки случаи може да се появи болка, особено в мястото на инжектиране.
Изследвания	
Много редки (< 1/10000)	Докладвано е увеличение на аланин-аминотрансфераза, алкална фосфатаза, лактат дехидрогеназа и на протромбиновите нива.
Нарушения на нервната система	
Много редки (< 1/10000)	Докладвани са мозъчно-съдови нарушения, включително мозъчен инфаркт и мозъчна исхемия: описани по-долу в «сериозни тромботични нежелани реакции по време на пост-маркетинговия период».
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки (< 1/10000)	Могат да се появят кожни обриви.
Съдови заболявания	
Много редки (< 1/10000)	Докладвани са венозни тромботични инциденти: описани по-долу в «сериозни тромботични нежелани реакции по време на пост-маркетинговия период». Докладвани са случаи на кръвоизливи. Не се очаква НовоСевън да преципитира кръвоизлив но наличен кръвоизлив може да протрахира в случай на недостатъчна ефикасност или неоптимален дозов режим.

Най-често съобщаваните леки нежелани реакции са кървене, обрив и фебрилитет.

Сериозните нежелани реакции по време на пост-маркетинговия период включват:

- Артериални тромботични прояви като инфаркт на миокарда или мозъчно-съдови смущения и мезентериална тромбоза. Във всички случаи, пациентите са



били предразположени към тромботични смущения поради съпътстващо заболяване, възраст, атеросклеротични заболявания или настоящи медицински състояния, описани в секция 4.4 “Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”.

- Венозни тромботични прояви като тромбофлебит, дълбока венозна тромбоза и свързана с тях белодробна емболия. По-голямата част от пациентите са били предразположени към венозни тромботични прояви дължащи се на съответни рискови фактори. Пациенти, с повишен риск от венозни тромботични смущения поради съпътстващи състояния, анамнеза за тромботични прояви, постоперативно обездвижване или венозна катетеризация трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Анафилактични реакции не са докладвани спонтанно по време на пост-маркетинговия период, но пациентите с анамнеза за алергични реакции трябва внимателно да се наблюдават.

Няма доклади за антитела срещу фактор VII при пациенти с хемофилия А или В. Докладвани са изолирани случаи при пациенти с дефицит на фактор VII, развили антитела срещу фактор VII след лечение с НовоСевън. Тези пациенти преди това са били лекувани с човешка плазма и/или фактор VII получен от плазма. При двама пациента антителата показват инхибиторен ефект *in vitro*. Пациенти с дефицит на фактор VII трябва да се наблюдават за антитела към фактор VII.

Един случай на ангионевротичен оток е докладван при пациенти с тромбастения на Glanzmann след прилагане на НовоСевън.

4.9 Предозиране

От употребата при хора няма данни за тромботични усложнения в резултат на предозиране, дори и след инцидентно приложение на 800 µg/kg телесно тегло.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Фактори на кръвосъсирване, АТС код B02B D08

НовоСевън съдържа активиран рекомбинантен коагулационен фактор VII. Механизмът на действие включва свързването на фактор VIIa с експресиран тъканен фактор. Този комплекс активира фактор IX до фактор IXa и фактор X до фактор Xa, водейки до начално превръщане на малки количества протромбин в тромбин. Тромбинът води до активиране на тромбоцитите и факторите V и VIII на мястото на нараняване и образуване на хемостатичен тромб, посредством конвертиране на фибриногена във фибрин. Фармакологичните дози на НовоСевън активират фактор X директно на повърхността на активираните тромбоцити, локализиращи на мястото на нараняване, независимо от тъканния фактор. Това води до превръщане на протромбин в големи количества тромбин, независимо от тъканния фактор. Съответно, фармакодинамичното действие на фактор VIIa увеличава локалното формиране на фактор Xa, тромбин и фибрин.

Не може да бъде напълно изключен теоретичен риск от развитието на системно активиране на кръвосъсирването при пациенти с основно заболяване, предразположени към ДИК синдром, въпреки че клиничният пост-маркетингов опит до днес не докладва за това като значима нежелана лекарствена реакция..



5.2 Фармакокинетични свойства

Хемофилия А и Б с инхибитори

Фармакокинетичните свойства на НовоСевън са изследвани с помощта на оценката на кръвосъсирващата активност на фактор VII при 25 случая без кръвоизлив и 5 случая с кръвоизлив.

Измерена е плазмената кръвосъсирваща активност на фактор VII преди и по време на 24-часов период след прилагане на НовоСевън. Фармакокинетиката на единичните дози НовоСевън 17.5, 35 и 70 µg на килограм телесно тегло показва линейна зависимост. При случаите без кръвоизлив, в условия на насищаща концентрация и при елиминиране е установено, че средният обем на разпределение е 106 и 122 ml/kg, а в случаите на кръвоизлив тези стойности са 103 и 121 ml/kg съответно. Средният клирънс е бил 31.0 ml/час x kg в случаите без кървене и 32.6 ml/час x kg в случаите с кръвоизлив. Елиминирането на лекарството е определено посредством средното време на задържане в организма и време на полуживот. В случаите без кървене средното време на задържане е било 3.44 часа, а времето на полуживот 2.89 часа (средни стойности), при кръвоизливи респективно 2.97 часа и 2.30 часа (средни стойности).

Средната стойност на възстановяване в плазмата *in vivo* е 45.6% при случаите без кръвотечение и 43.5% при случаите с кръвотечение.

Дефицит на фактор VII

Фармакокинетиката на единична доза НовоСевън 15 и 30 µg на килограм телесно тегло показва значителна разлика между двете използвани дози по отношение на дозозависимите параметри: общ телесен клирънс (70.8 – 79.1 ml/h x kg), обем на разпределение при насищане (280 – 290 ml/kg), средно време на задържане (3.75 – 3.80 h) и време на полуживот (2.82 – 3.11 h). Средната стойност на възстановяване *in vivo* е приблизително 20%.

Тромбастения на Glanzmann

Фармакокинетиката на НовоСевън при пациенти с тромбастения на Glanzmann не е проучвана, но се очаква да е подобна на фармакокинетиката при пациенти с хемофилия А и Б.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички ефекти, установени в предклиничната програма за безвредност са свързани с фармакологичния ефект на НовоСевън.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Sodium chloride

Calcium chloride dihydrate

Glycylglycine

Polysorbate 80

Mannitol



Water for injection

6.2 Физико-химични несъвместимости

НовоСевън не трябва да се смесва с инфузионни разтвори или да се прилага чрез капкова инфузия.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на готовия продукт е 3 години.

Доказано е, че след разтваряне продуктът е стабилен химически и физически за 24 ч. при 25°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се приложи незабавно. В случай, че не се употреби незабавно, пациентът поема отговорност за продължителността и условията на съхранение преди употреба, които не трябва да превишават 24 ч. при 2° до 8°C, освен ако разтварянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте НовоСевън при 2°-8°C (в хладилник).

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от светлина.

Не замразявайте, за да не се повреди флаконът с разтворителя.

6.5 Данни за опаковката

Един комплект НовоСевън съдържа:

- 1 флакон с бял прах (НовоСевън) за разтвора за инжекции
- 1 флакон с разтворител (вода за инжекции) за разтваряне
- 1 стерилна игла за разтварянето (трансферна игла)
- 1 стерилна спринцовка за еднократна употреба за разтваряне и приложение
- 1 стерилен комплект за инфузия
- 2 напоени със спирт тампона за дезинфекция на флаконите
- листовка за пациента с инструкции за употреба

Флакони за НовоСевън:

Съкло, затворено с бромбутилова каучукова тапа, покрита с алуминиева капачка.

Затворените флакони са снабдени и със запушалка от полипропилен за херметично затваряне.

Флакони за разтворителя:

Съкло, затворено с бромбутилова каучукова тапа с тефлон, покрита с алуминиева капачка.

Затворените флакони са снабдени и със защитна капачка от полипропилен за херметично затваряне.

Спринцовка за разтваряне и приложение



Спринцовката за еднократна употреба е от полипропилен.

6.6 Препоръки при употреба

Винаги да се използва асептична техника

6.6.1 Разтваряне

- Като държите продукта в ръцете си, затоплете НовоСевън (праха) и водата за *инжекции (разтворителя)* до стайна температура, но не повече от 37°C.
- Махнете защитните пластмасови капачки от флаконите с праха и разтворителя, така че да се открие централната част на каучуковите тапи. Ако капачките не са закрепени добре или липсват, не използвайте флаконите.
- Почистете тапите с тампона, напоен със спирт и ги оставете да изсъхнат преди употреба.
- Извадете трансферната игла и спринцовката от опаковката ѝ. Завийте трансферната игла върху спринцовката, като се уверите, че иглата е завита здраво. Внимателно отстранете капачката на иглата.
- Изтеглете буталото (колкото е обема на флакона с водата), за да навлезе въздух в спринцовката (ml еквивалентен на cc на спринцовката).
- Промушете с трансферната игла тапата на флакона с разтворителя в центъра и *инжектирайте въздуха във флакона докато почувствате ясно съпротивление.* Обърнете флакона с дъното нагоре, след което изтеглете всичката вода в спринцовката. Необходимо е да държите върха на иглата във водата докато правите това.
- Промушете трансферната игла във флакона с праха в центъра на гумената капачка. Трябва да насочите иглата към стената на флакона и внимателно да *инжектирате водата.*
Трябва да насочите течността по стената на флакона, не директно в праха. Това предпазва сместта от "разпенване". Дръжте трансферната игла във флакона. Нежно въртете флакона докато всичко се разтвори и Вие не виждате повече прах. Не разклащайте флакона, тъй като това ще предизвика "разпенване". Все още дръжте трансферната игла във флакона.

Разтвореният НовоСевън трябва да се инспектира визуално за наличие на частички и обезцветяване преди прилагане.

Съдържащата се в опаковката спринцовка за еднократна употреба е съвместима с разтворения препарат, но разтвореният НовоСевън **не трябва** да се съхранява в пластмасови спринцовки.

Препоръчва се разтвореният препарат да се приложи незабавно.

6.6.2 Приложение

- Държейки флакона с дъното нагоре, изтеглете целия инжекционен разтвор в иглата. Необходимо е да държите върха на иглата в разтвора като правите това.
- Махнете трансферната игла от флакона. Поставете капачката на иглата. Развъртете иглата от спринцовката.
- Извадете от опаковката комплекта и махнете капачката. Прикрепете го към спринцовката. Махнете капачката от иглата на комплекта. Намерете подходящо



място и бавно инжектирайте НовоСевън във вената за период от 2-5 минути без да махате иглата от инжекционното място.

- Изхвърлете спринцовката, иглата и комплекта за инфузия внимателно.

Всеки неупотребен продукт или отпадък трябва да бъде изхвърлен според местните изисквания.

7. Адрес и име на притежателя на разрешението за употреба

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ
9700049

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
05.02.1997

Дата на подновяване разрешението за употреба
01.04.2002

10. Дата на (частична) актуализация на текста
17.06.2004

