МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

НовоСэвен®

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N012454/01 160217
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: П N012454/01

Торговое наименование: НовоСэвен®

Международное непатентованное наименование: Эптаког альфа (активированный).

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Описание:

Лиофилизат - белый лиофилизат. Растворитель – прозрачная или почти прозрачная бесцветная жидкость. Восстановленный раствор для внутривенного введения – бесцветный почти прозрачный раствор.

Состав:

1 флакон с лиофилизатом содержит:

Компонент	**1 мг**	**2 мг**	**5 мг**
Активное вещество:			
Эптаког альфа (rFVIIa)	1 мг (50 КЕД)	2 мг (100 КЕД)	5 мг (250 КЕД)
Вспомогательные вещества:			
Натрия хлорид	2,34 мг	4,68 мг	11,7 мг
Кальция хлорида дигидрат	1,47 мг	2,94 мг	7,35 мг
Глицилглицин	1,32 мг	2,64 мг	6,6 мг
Полисорбат 80	0,07 мг	0,14 мг	0,35 мг
Метионин	0,5 мг	1,0 мг	2,5 мг
Сахароза	10,0 мг	20,0 мг	50,0 мг
Маннитол	25,0 мг	50,0 мг	125,0 мг

1 флакон с растворителем содержит:

Компонент	**НовоСэвен® 1 мг**	**НовоСэвен® 2 мг**	**НовоСэвен® 5 мг**
Гистидин	1,705 мг	3,255 мг	8,06 мг
Вода для инъекций	До 1,1 мл	До 2,1 мл	До 5,2 мл

1 предварительно заполненный шприц с растворителем содержит:

Компонент	**НовоСэвен® 1 мг**	**НовоСэвен® 2 мг**	**НовоСэвен® 5 мг**
Гистидин	1,55 мг	3,1 мг	7,75 мг
Вода для инъекций	До 1,0 мл	До 2,0 мл	До 5,0 мл

1 КЕД соответствует 1000 МЕ (Международных Единиц).

После разведения в 1 мл раствора содержится 1 мг эптакога альфа (активированного).

После разведения в 1 мл раствора содержится 10 мг сахарозы.

Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство.

Код АТХ: B02BD08.

Фармакологические свойства

Эптаког альфа (активированный) представляет собой рекомбинантный фактор свёртывания крови VIIa с молекулярной массой, равной приблизительно 50000 дальтон, получаемый методом генной инженерии из клеток почек хомячков (ВНК-клетки).

Фармакодинамика

Препарат НовоСэвен® содержит активированный рекомбинантный фактор свёртывания крови VII. Механизм действия препарата заключается в связывании фактора свёртывания крови VIIa с высвободившимся тканевым фактором. Образовавшийся комплекс активирует фактор свёртывания крови IX с образованием активного фактора свёртывания крови IXa и фактор свёртывания крови X с образованием активного фактора свёртывания крови Xa, что приводит к первичному превращению небольшого количества протромбина в тромбин. Тромбин активирует тромбоциты и факторы свёртывания крови V и VIII в зоне повреждения и путём превращения фибриногена в фибрин обеспечивает образование гемостатической пробки. В фармакологических дозах препарат НовоСэвен® напрямую, независимо от тканевого фактора, активирует фактор свёртывания крови X на поверхности активированных тромбоцитов, локализованных в зоне повреждения. Это приводит к образованию из протромбина тромбина в большом количестве независимо от тканевого фактора. Таким образом, фармакодинамический эффект фактора свёртывания крови VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора свёртывания крови Xa, тромбина и фибрина.

Теоретически нельзя полностью исключить риск системной активации свёртывания крови

у больных с заболеваниями, предрасполагающими к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома).

В наблюдательной программе, включавшей пациентов с врождённым дефицитом фактора свёртывания крови VII, случаи тромбоэмболии были отмечены у 3 из 91 пациентов, перенесших хирургические вмешательства.

Фармакокинетика

Здоровые добровольцы

Используя коагуляционный метод определения активности фактора свёртывания крови VII, изучали фармакокинетику препарата НовоСэвен® у 35 здоровых добровольцев белой и монголоидной расы в дозо-эскалационном исследовании. Добровольцев распределили по группам согласно гендерной и этнической принадлежности и вводили препарат НовоСэвен® в дозах 40, 80 и 160 мкг на кг массы тела и/или плацебо (по три дозы каждому). Фармакокинетические профили свидетельствуют о прямой пропорциональной зависимости от дозы. Фармакокинетика во всех группах была схожей вне зависимости от пола и этнической принадлежности. Средний равновесный объём распределения изменялся в диапазоне от 130 до 165 мл/кг, средние значения клиренса составляли от 33,3 до 37,2 мл/час х кг, а средний период полувыведения составлял от 3,9 до 6,0 часов.

Ингибиторная гемофилия А и В

Используя метод количественного определения фактора свёртывания крови VIIa, изучали фармакокинетические свойства препарата НовоСэвен® у 12 пациентов детского возраста (в возрасте от 2 до 12 лет) и 5 взрослых пациентов в условиях отсутствия кровотечения. В этом исследовании также была установлена пропорциональность доз при введении детям препарата в количестве 90 и 180 мкг/кг массы тела, что согласуется с результатами предыдущего исследования более низких доз препарата (17,5 - 70 мкг/кг rFVIIa). Средние значения для общего клиренса из организма детей были примерно на 50% выше по сравнению с группой взрослых пациентов (78 против 53 мл/час х кг), в то время как период полувыведения составлял в среднем 2,3 часа в обеих группах. Средний равновесный объём распределения 196 мл/кг у детей и 159 мл/кг у взрослых пациентов. Выявлено, что величина клиренса связана с возрастом, следовательно, у молодых пациентов клиренс препарата выше более чем на 50%.

Дефицит фактора свёртывания крови VII

Фармакокинетика препарата НовоСэвен® при однократном введении в дозе 15 и 30 мкг на кг массы тела не имела существенных различий по дозо-независимым параметрам: общему клиренсу (70,8 - 79,1 мл/час х кг), равновесному объёму распределения (280-290 мл/кг), среднему времени нахождения в плазме (3,75 – 3,80 часа) и периоду

полувыведения (2,82 – 3,11 часа). Средний показатель восстановления плазмы in vivo составил приблизительно 20%.

Тромбастения Гланцмана

Фармакокинетика препарата НовоСэвен® у больных с тромбастенией Гланцмана не изучалась, но предполагается, что она подобна фармакокинетике данного препарата у больных гемофилией А и В.

Доклинические данные по безопасности

Все данные, полученные при проведении программы доклинических исследований безопасности, связаны с фармакологическим действием рекомбинантного активированного фактора свёртывания крови VII (rFVIIa).

При комбинированной терапии факторами свёртывания крови rFXIII и FVIIa на экспериментальной сердечно-сосудистой модели у макака-крабоеда возможное синергическое действие привело к избыточному фармакологическому эффекту (тромбоз и смерть) при применении более низких доз препаратов, чем при терапии каждым препаратом по отдельности.

Показания к применению

Препарат НовоСэвен® применяется для остановки кровотечений, а также предупреждения кровотечений при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур в следующих группах больных:

- У больных наследственной гемофилией с титром ингибиторов факторов свёртывания крови VIII или IX > 5 БЕ
- У больных наследственной гемофилией с ожидаемой иммунной реакцией на введение фактора свёртывания крови VIII или IX на основании анамнеза
- У больных приобретённой гемофилией
- У больных с врождённым дефицитом фактора свёртывания крови VII
- У больных тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и/или HLA (антигены тканевой совместимости) и рефрактерностью (в настоящем или в прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Препарат НовоСэвен® применяется для профилактики кровотечений у больных с наследственной гемофилией с титром ингибиторов факторов свёртывания крови VIII или IX > 5 БЕ или ожидаемой иммунной реакцией на введение фактора свёртывания крови VIII или IX на основании анамнеза.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному компоненту, вспомогательным веществам или к белкам мышей, хомячков или коров может служить противопоказанием к назначению

препарата НовоСэвен®.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В качестве меры предосторожности следует избегать применения препарата НовоСэвен® во время беременности. Имеющиеся ограниченные данные по применению во время беременности в рамках одобренных показаний подтверждают отсутствие влияния rFVIIa на течение беременности и здоровье плода/новорождённого. Других эпидемиологических данных на настоящий момент нет. Опыты на животных не выявили прямого или непрямого вреда в отношении течения беременности, развития плода/новорождённого и родов (см. *Доклинические данные по безопасности*).

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли rFVIIa с грудным молоком женщин. Выделение rFVIIa с молоком на животных не изучалось. Решение о продолжении/прекращении грудного вскармливания или о продолжении/прекращении лечения препаратом НовоСэвен® следует принимать исходя из пользы грудного вскармливания для ребёнка и пользы терапии препаратом НовоСэвен® для женщины.

Способ применения и дозы

Лечение следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения гемофилии и/или патологии системы свёртывания крови.

Гемофилия А или В с ингибиторами или с ожидаемой иммунной реакцией на введение фактора свёртывания крови VIII или IX

Дозы

Показано как можно более раннее введение препарата НовоСэвен® после начала кровотечения. Рекомендуемая начальная доза, вводимая внутривенно струйно, составляет 90 мкг на кг массы тела больного. После первой инъекции введение препарата НовоСэвен® можно повторять. Длительность лечения и интервал между введениями препарата определяются тяжестью кровотечения или характером инвазивной процедуры/хирургического вмешательства.

Дозирование при лечении детей

Имеющийся в настоящее время клинический опыт не позволяет предложить дифференцированный режим дозирования для детей и взрослых, хотя известно, что клиренс у детей младшего возраста выше. Поэтому в педиатрической практике может возникнуть необходимость применения более высоких доз препарата НовоСэвен® для достижения концентрации препарата в плазме, аналогичной концентрации в плазме взрослых пациентов (см. *Фармакокинетические свойства*).

Частота введения препарата

Каждые 2-3 часа до достижения гемостаза. Если имеются показания для продолжения лечения после остановки кровотечения, то интервалы между введениями препарата могут быть последовательно увеличены до 4, 6, 8 или 12 часов на весь период лечения в соответствии с показаниями.

Кровотечения лёгкой и средней степени тяжести (включая амбулаторное лечение)

При кровотечении лёгкой и средней степени тяжести (суставные, мышечные и из слизистой ткани) наиболее эффективно раннее введение препарата. Рекомендуются следующие режимы дозирования:

• От двух до трёх инъекций в дозе 90 мкг на кг массы тела через три часа. Для поддержания эффекта может быть назначена одна дополнительная доза препарата НовоСэвен® из расчёта 90 мкг на кг массы тела.

• Однократная инъекция из расчёта 270 мкг на кг массы тела.

Продолжительность амбулаторного лечения не должна превышать 24 часов.

Клинический опыт применения препарата в дозе 270 мкг на кг массы тела у пожилых пациентов отсутствует.

Кровотечения тяжёлой степени

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 90 мкг на кг массы тела и может вводиться на этапе транспортировки в стационар, где обычно лечится данный пациент. Схема дальнейшей терапии зависит от типа и тяжести кровотечения. В начале лечения препарат вводится каждые два часа до наступления клинического улучшения. При наличии показаний к продолжению терапии интервалы между введениями препарата могут быть увеличены до 3 часов в течение 1-2 суток. В последующем, интервалы между введениями препарата можно увеличивать до 4, 6, 8 или 12 часов на весь период лечения в соответствии с показаниями. Продолжительность лечения тяжёлого кровотечения может составлять 2-3 недели или более при наличии клинических показаний.

Профилактика кровотечений

Пациентам с ингибиторной гемофилией А или В и частыми кровотечениями (4 или более эпизодов в месяц) для уменьшения частоты кровотечений препарат НовоСэвен® может назначаться в дозе 90 мкг на кг массы тела один раз в день. Длительность лечения – до трёх месяцев.

Инвазивные вмешательства/хирургические операции

Непосредственно перед вмешательством вводится начальная доза 90 мкг на кг массы тела пациента. Вторая доза вводится через 2 часа, а затем препарат вводится с 2-3-часовыми интервалами на протяжении первых 24 - 48 часов в зависимости от проводимого

вмешательства и клинического состояния пациента. При больших операциях лечение продолжается 6 - 7 суток с 2 - 4-часовыми интервалами между введением препарата в рекомендуемой выше дозе. При проведении лечения на протяжении следующих 2 недель интервалы между введениями препарата могут быть увеличены до 6 - 8 часов. Общая продолжительность применения препарата после больших операций может составлять 2 - 3 недели вплоть до заживления операционной раны.

Приобретённая гемофилия

Доза и интервал между дозами (включая амбулаторное лечение)

Показано как можно более раннее введение препарата НовоСэвен® после начала кровотечения. Рекомендуемая начальная доза, вводимая внутривенно струйно, составляет 90 мкг на кг массы тела больного. После первой инъекции введение препарата НовоСэвен® можно повторять при необходимости. Длительность лечения и интервал между введениями препарата определяются тяжестью кровотечения или характером инвазивной процедуры/хирургического вмешательства. При введении начальной дозы интервал должен составлять 2-3 часа. После достижения гемостаза интервалы между введениями препарата на весь период лечения можно увеличивать до 4, 6, 8 или 12 часов.

Дефицит фактора свёртывания крови VII

Дозы, диапазон доз и интервал между введениями

Рекомендуемая доза для остановки кровотечений и профилактики кровотечений при проведении хирургических вмешательств или инвазивных процедур составляет 15-30 мкг на кг массы тела. Препарат вводится каждые 4-6 часов до достижения гемостаза. Доза и частота введения подбираются в индивидуальном порядке.

Тромбастения Гланцмана

Доза, диапазон доз и интервал между введениями

Рекомендуемая доза для контроля кровотечений и профилактики кровотечений при проведении хирургических вмешательств или инвазивных процедур составляет 90 мкг (80-120 мкг) на кг массы тела. Препарат вводится каждые 2 часа (1,5-2,5 часа). Для обеспечения стойкого гемостаза требуется не менее трёх доз. Рекомендуется внутривенный болюсный способ введения, поскольку при капельном введении эффективность препарата может снижаться. У больных тромбастенией Гланцмана без рефрактерности препаратом выбора является тромбоцитарная масса.

Введение

Приготовить раствор, как описано в руководстве по применению препарата, вводить внутривенно медленно в течение 2 - 5 минут.

Мониторинг в процессе лечения – лабораторные исследования

Терапия препаратом НовоСэвен® не требует лабораторного контроля. Дозы препарата определяются в зависимости от тяжести кровотечения и клинического эффекта.

Было показано, что после введения rFVIIa протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) снижаются, однако, корреляции между ПВ и АЧТВ и клинической эффективностью rFVIIa выявлено не было.

Побочное действие

Перечень побочных реакций, как серьёзных, так и несерьёзных, представлен в таблице.

Все представленные ниже побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с классификацией MedDRA и системами органов. Внутри каждой группы по частоте развития побочные реакции приведены по убыванию их серьёзности. Частота развития побочных реакций определена как: нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100) и редко (≥ 1/10000 до < 1/1000). Частота побочных реакций, наблюдавшихся только в процессе постмаркетингового использования (а не в ходе клинических исследований), приведена как «неизвестно».

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко: Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание и сопутствующее изменение лабораторных показателей (повышение содержания D-димера и снижение уровня активности антитромбина III (см. *Особые указания*)), Коагулопатия.
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко: Повышенная чувствительность (см. *Противопоказания* и *Особые указания*). Неизвестно: Анафилактические реакции.
Нарушения со стороны нервной системы	Редко: Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Редко: Случаи артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга, ишемия головного мозга, окклюзия мозговых артерий, цереброваскулярные осложнения, тромбоз почечной артерии, ишемия периферических сосудов, тромбоз периферических артерий и

	ишемия кишечника), Стенокардия. Нечасто: Случаи тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен, тромбоз вены в месте введения препарата, лёгочная тромбоэмболия, случаи тромбоэмболии печени, в том числе тромбоз воротной вены, тромбоз почечной вены, тромбофлебит, тромбофлебит поверхностных вен и ишемия кишечника). Неизвестно: Внутрисердечный тромб.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Редко: Тошнота.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто: Появление кожной сыпи (в том числе аллергический дерматит и эритематозная сыпь), Кожный зуд и уртикарная сыпь. Неизвестно: Покраснение кожных покровов, Ангионевротический отёк.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто: Снижение терапевтического действия*, Лихорадка. Редко: Реакции в месте введения, включая боль в месте введения.
Исследования	Редко: Увеличение содержания продуктов деградации фибрина, Повышение активности аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации протромбина

* Описаны случаи недостаточной эффективности (снижение терапевтического действия). Необходимо, чтобы режим дозирования препарата НовоСэвен® соответствовал рекомендуемым схемам терапии, описанным в разделе *Способ применения и дозы*.

Тромбоэмболия может приводить к остановке сердца.

Пациенты с приобретённой гемофилией

Клинические исследования с участием 61 пациента (суммарно 100 эпизодов применения препарата) показали, что некоторые побочные реакции встречаются чаще (1% от количества эпизодов): случаи артериальной тромбоэмболии (окклюзия мозговых артерий, цереброваскулярная патология), случаи венозной тромбоэмболии (лёгочная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен), стенокардия, тошнота, лихорадка, эритематозная сыпь и увеличение содержания продуктов деградации фибрина при лабораторных исследованиях.

Образование ингибиторных антител

В постмаркетинговом применении и в клинических исследованиях не было получено подтверждённых данных об образовании ингибиторных антител к препарату НовоСэвен® или фактору свёртывания крови VII у пациентов с гемофилией А или В. В постмаркетинговой наблюдательной программе сообщалось о случаях образования ингибиторных антител к препарату НовоСэвен® у пациентов с врождённым дефицитом фактора свёртывания крови VII.

В ходе клинических исследований у пациентов с дефицитом фактора свёртывания крови VII, образование антител к препарату НовоСэвен® или фактору свёртывания крови VII было единственной наблюдавшейся побочной реакцией (частота развития: часто (от ≥ 1/100 до < 1/10)). В некоторых случаях был выявлен ингибирующий эффект антител in vitro. Образованию антител, возможно, способствовали присутствовавшие у этих пациентов факторы риска, такие как предыдущая терапия человеческой плазмой и/или плазменным фактором свёртывания крови VII, тяжёлая мутация гена фактора свёртывания крови VII или передозировка препарата НовоСэвен®.

У больных с дефицитом фактора свёртывания крови VII, получающих терапию препаратом НовоСэвен®, следует контролировать развитие антител к фактору свёртывания крови VII, см. *Особые указания*.

Тромбоэмболические осложнения

При применении препарата НовоСэвен® у пациентов, чьи заболевания не входят в одобренные показания, случаи развития артериальной тромбоэмболии отмечались часто (от ≥ 1/100 до < 1/10). Более высокий риск развития случаев артериальной тромбоэмболии (см. *Нарушения со стороны сосудов* в вышеприведенной таблице) (5,3% в группе пациентов, получавших терапию испытуемым препаратом, по сравнению с 2,8% в группе пациентов, получавших плацебо) был выявлен в мета-анализе данных, совокупно полученных в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований по применению препарата для

лечения заболеваний за пределами одобренных показаний, которые проводились в различных клинических группах пациентов, имевших различную характеристику заболевания и, соответственно, различный профиль риска. Применение препарата НовоСэвен® за пределами одобренных показаний не рекомендуется, так как безопасность и эффективность такого применения не установлены.

Передозировка

В ходе клинических исследований дозолимитирующая токсичность препарата НовоСэвен® не изучалась.

Сообщалось о нескольких случаях передозировки у пациентов с гемофилией. Единственным осложнением, связанным с передозировкой, было незначительное преходящее повышение артериального давления у 16-летнего пациента, получившего 24 мг rFVIIa вместо 5,5 мг.

Не сообщалось о случаях передозировки у пациентов с приобретённой гемофилией или тромбастенией Гланцмана.

У пациентов с дефицитом фактора свёртывания крови VII, для которых рекомендованная доза rFVIIa составляет 15-30 мкг/кг, один случай передозировки был связан с тромботическим осложнением (тромбоз сосудов затылочной области мозга) у пожилого пациента (старше 80 лет) мужского пола, получившего препарат в дозе, превышавшей рекомендуемую дозу в 10-20 раз. Также сообщалось о связанном с передозировкой развитии антител к препарату НовоСэвен® и FVII у одного пациента с дефицитом фактора свёртывания крови VII.

Не следует превышать рекомендованные дозы, так как отсутствует информация о связанном с этим дополнительным риском.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные о риске возможного взаимодействия между препаратом НовоСэвен® и концентратами факторов свёртывания крови отсутствуют. Не следует одновременно вводить концентраты протромбинового комплекса (активированные или неактивированные) и препарат НовоСэвен®.

По имеющимся данным, антифибринолитики снижают интраоперационную кровопотерю у больных гемофилией, особенно при ортопедических операциях и операциях на тканях с высокой фибринолитической активностью, например, в полости рта. Опыт комбинированного применения антифибринолитиков и препарата НовоСэвен® ограничен.

На основании результатов доклинического исследования (см. *Доклинические данные по безопасности*) комбинированная терапия препаратами факторов свёртывания крови rFVIIa

и rFXIII не рекомендуется. Клинические данные о взаимодействии факторов свёртывания крови rFVIIa и rFXIII отсутствуют.

Несовместимость

Препарат НовоСэвен® нельзя смешивать с инфузионными растворами или назначать в капельнице.

Особые указания

При патологических состояниях, сопровождающихся повышенным высвобождением тканевого фактора, применение препарата НовоСэвен® может быть связано с потенциальным риском развития тромботических осложнений или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС).

К таким состояниям относятся тяжёлый атеросклероз, размозжённые раны, септицемия или ДВС-синдром. Пациентам, имеющим повышенный риск развития тромботических осложнений или синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром), пациентам, в анамнезе которых имеются ишемическая болезнь сердца и заболевания печени, а также пациентам в послеоперационном периоде и новорождённым детям препарат НовоСэвен® следует назначать с осторожностью. В каждом случае потенциальная польза от применения препарата НовоСэвен® для лечения пациентов с перечисленными состояниями должна быть тщательно взвешена по отношению к риску развития у них описанных осложнений. Такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

Поскольку рекомбинантный фактор свёртывания крови VIIa - препарат НовоСэвен® - может содержать следовые количества мышиного IgG, коровьего IgG и прочие остаточные белки культуры (сывороточные белки хомячков и коров), у больных, получающих данный препарат, существует очень малая вероятность развития повышенной чувствительности к этим белкам. В этих случаях следует рассмотреть внутривенное применение антигистаминных препаратов в соответствии с принятыми алгоритмами лечения таких состояний и указаниями, содержащимися в инструкции по применению используемого антигистаминного препарата.

При наступлении аллергических или анафилактических реакций введение препарата следует немедленно прекратить. В случае развития анафилактического шока применяется стандартная терапия для купирования его симптомов. Необходимо предупреждать пациентов о ранних симптомах развития аллергических реакций. Они должны знать, что при развитии указанных симптомов им следует немедленно прекратить лечение данным препаратом и обратиться к своему лечащему врачу.

При тяжёлых кровотечениях препарат следует применять в стационарах,

специализирующихся на лечении гемофилии с ингибиторами к факторам свёртывания крови VIII или IX, а, если это невозможно, в тесном сотрудничестве с врачом, специализирующимся на лечении гемофилии.

Если кровотечение у больного не удаётся купировать, обязательна его госпитализация. Пациенты или лица, осуществляющие уход за ними, должны при первой же возможности сообщать лечащему врачу или в стационар о каждом случае применения препарата НовоСэвен® в домашних условиях.

У больных с дефицитом фактора свёртывания крови VII следует контролировать протромбиновое время и активность фактора свёртывания крови VII до и после введения препарата НовоСэвен®. Если активность фактора свёртывания крови VIIa не достигает ожидаемого значения, или кровотечение продолжается, несмотря на применение препарата в рекомендуемых дозах, можно предположить образование антител. В этом случае следует провести анализ на наличие антител. Сообщалось о случаях тромбоза при применении препарата НовоСэвен® в ходе хирургических вмешательств у пациентов с дефицитом фактора свёртывания крови VII, но данные о риске тромбоза у больных с дефицитом фактора свёртывания крови VII на фоне лечения препаратом НовоСэвен® отсутствуют.

Пациентам с редкими наследственными проблемами, связанными с непереносимостью фруктозы и недостаточностью всасывания глюкозы, галактозы и сахарозы-изомальтозы, не следует принимать этот лекарственный препарат.

Эффективность и безопасность применения препарата НовоСэвен® для профилактики кровотечений

Эффективность и безопасность профилактического применения препарата НовоСэвен® подтверждены в двойном слепом неконтролируемом исследовании (исследование F7HAEM-1505) в одной группе пациентов. В исследование были включены пациенты с частыми эпизодами кровотечений в анамнезе (> 4 кровотечений в месяц). В течение первых трёх месяцев стандартного лечения пациенты наблюдались для установления частоты кровотечений. В течение следующих трёх месяцев им ежедневно вводили препарат НовоСэвен®. Введение дозы 90 мкг на кг массы тела один раз в день привело к снижению частоты кровотечений на 45%. Средняя частота кровотечений снизилась с 5,4 в месяц в течение начального периода наблюдения до 2,8 в месяц в течение периода профилактического лечения ($p < 0,001$). В течение последующих трёх месяцев наблюдения без лечения средняя частота кровотечений (3,9 в месяц) была на 27% ниже ($p < 0,01$), чем в начальный период. Безопасность и эффективность профилактического применения на протяжении периодов, длительность которых превышает три месяца, не установлены.

Фертильность

Данные доклинических исследований, а также данные постмаркетингового применения показывают, что rFVIIa не оказывает неблагоприятного воздействия на фертильность мужчин и женщин.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

Форма выпуска:

1) Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1 мг (50 КЕД), 2 мг (100 КЕД) или 5 мг (250 КЕД) во флаконе из бесцветного стекла гидролитического класса I, укупоренном пробкой из хлорбутиловой резины и алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышкой «Snap-off». По 1,1 мл, 2,1 мл или 5,2 мл растворителя (для дозировок 1 мг, 2 мг и 5 мг соответственно) во флаконе из бесцветного стекла гидролитического класса I, укупоренном пробкой из хлорбутиловой резины и алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышкой «Snap-off». 1 флакон с лиофилизатом и 1 флакон с растворителем вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.
2) Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1 мг (50 КЕД), 2 мг (100 КЕД) или 5 мг (250 КЕД) во флаконе из бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренном пробкой из хлорбутиловой резины и алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышкой «Snap-off». По 1 мл, 2 мл или 5 мл растворителя (для дозировок 1 мг, 2 мг и 5 мг соответственно) в предварительно заполненном шприце из стекла I гидролитического класса с полипропиленовым ограничителем, поршнем из бромбутиловой резины, колпачком из бромбутиловой резины с полипропиленовой пробкой.

   1 флакон с лиофилизатом, 1 шприц с растворителем, 1 адаптер для флакона и 1 шток поршня вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре ниже 25°С.

Не замораживать, чтобы не повредить флакон/предварительно заполненный шприц с растворителем. Защищать от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Приготовленный раствор сохраняет физические и химические свойства в течение 6 часов

при температуре 25°С и 24 часа при температуре 5°С.

С микробиологической точки зрения препарат следует использовать сразу же после приготовления. В том случае, если препарат не был введён сразу, ответственность за продолжительность и условия хранения (не более 24 часов при температуре от 2°С до 8°С) несёт пользователь, за исключением случаев приготовления раствора в контролируемых асептических условиях, подтверждённых в установленном порядке.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска:

По рецепту.

Производитель и владелец регистрационного удостоверения:

Ново Нордиск А/С

Ново Алле

DK-2880 Багсваерд, Дания

www.novonordisk.com

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Ново Нордиск»

119330, Москва, Ломоносовский проспект, 38, офис 11

Тел.: (495) 956-11-32, Факс: (495) 956-50-13

www.novonordisk.ru

НовоСэвен® является торговой маркой, принадлежащей Novo Nordisk Health Care AG, Швейцария.

© 20XX

Ново Нордиск А/С

Менеджер по регистрации
медицинской продукции
ООО «Ново Нордиск» И.С.Краснокутская

Руководство по применению препарата НовоСэвен®

Флакон с растворителем **Флакон с лиофилизатом**



Приготовление раствора:

Всегда соблюдайте правила асептики. Вымойте руки. Проводите процесс растворения при комнатной температуре. Удалите с флаконов пластиковые колпачки. Если колпачков нет, или они одеты неплотно, не используйте данные флаконы. Обработайте резиновые пробки спиртовыми тампонами и дайте им высохнуть перед использованием. Используйте одноразовый шприц подходящего объёма и адаптер для флакона, иглу для разведения и смешивания (20-26 G) или другое подходящее устройство.

A

Если Вы используете адаптер для флакона:

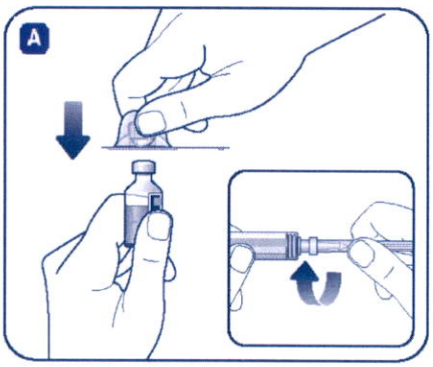
Снимите защитную наклейку с адаптера для флакона, не доставая его из упаковки.

Наденьте адаптер на флакон с растворителем. После того, как адаптер будет надет на флакон, снимите с него упаковку.

Будьте осторожны: не дотрагивайтесь до наконечника адаптера для флакона.

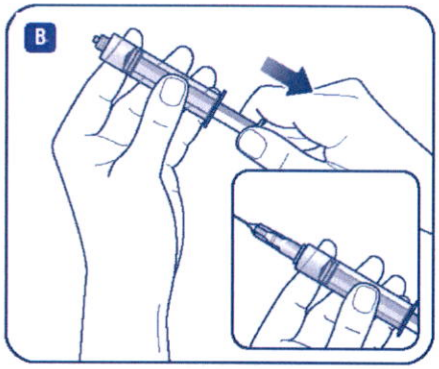
Если Вы используете иглу для разведения и смешивания:

Выньте иглу из упаковки, не снимая защитный колпачок с иглы. Плотно привинтите иглу к шприцу.



B

Оттягивая поршень шприца назад, наберите в шприц воздух в объёме, равном объёму растворителя (мл равны cc/см^3 на шприце).



C

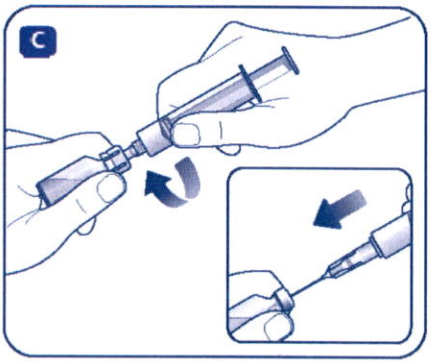
Если Вы используете адаптер для флакона:

Тщательно прикрутите шприц к адаптеру на флаконе с растворителем.

Если Вы используете иглу для разведения и смешивания:

Снимите защитный колпачок с иглы и проткните резиновую пробку на флаконе с растворителем. Будьте осторожны: не дотрагивайтесь до острия иглы.

Нажимая на поршень, вводите воздух во флакон до тех пор, пока не почувствуете стойкое сопротивление.

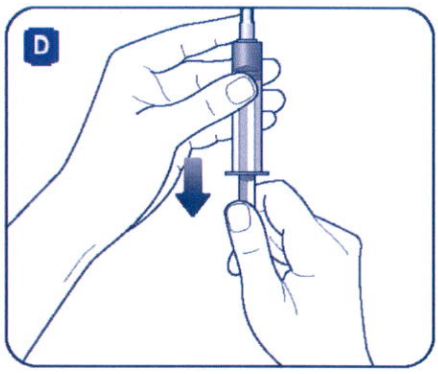


D

Переверните шприц с флаконом вверх дном.

Если Вы используете иглу для разведения и смешивания, убедитесь, что кончик иглы погружен в растворитель.

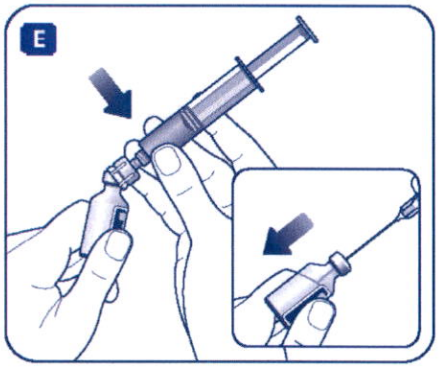
Потяните за поршень и наберите растворитель из флакона в шприц.



E

Удалите пустой флакон.

Если Вы используете адаптер для флакона: удалите пустой флакон, наклоняя шприц.

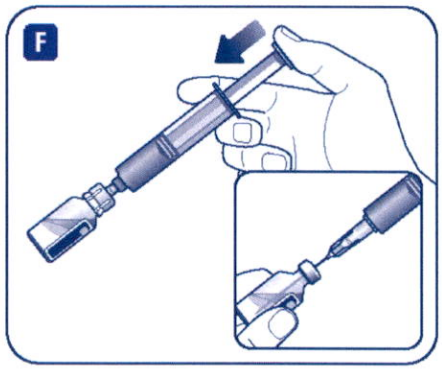


F

Защёлкните адаптер для флакона, присоединённый к шприцу, на флаконе с лиофилизатом.

Если Вы используете иглу для разведения и смешивания: убедитесь, что игла вошла в центр резиновой пробки.

Держите шприц в слегка наклонённом состоянии в направлении вниз. Введите растворитель во флакон, медленно надавливая на поршень шприца. Струя растворителя не должна попадать непосредственно на лиофилизат, так как это может вызвать вспенивание.

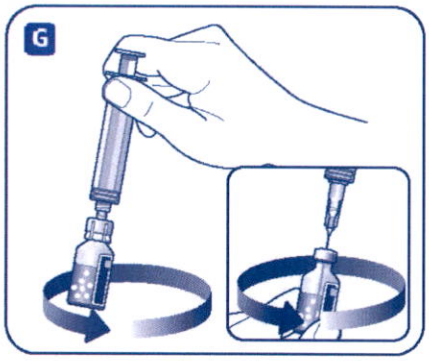


G

Медленно вращайте флакон до полного растворения лиофилизата. Не трясите флакон,

поскольку при этом может образоваться пена. Убедитесь, что лиофилизат полностью растворился и приготовленный раствор бесцветный. Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Не используйте раствор, если он не соответствует данному описанию.

Не отсоединяйте иглу или адаптер от флакона с приготовленным раствором.



Несмотря на то, что приготовленный раствор препарата НовоСэвен® сохраняет стабильность в течение 24 часов, рекомендуется вводить его сразу после приготовления во избежание попадания инфекции. Если раствор не был введён немедленно после приготовления, его следует хранить с присоединённым шприцем в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C не более 24 часов.

Не храните раствор, не посоветовавшись с врачом.

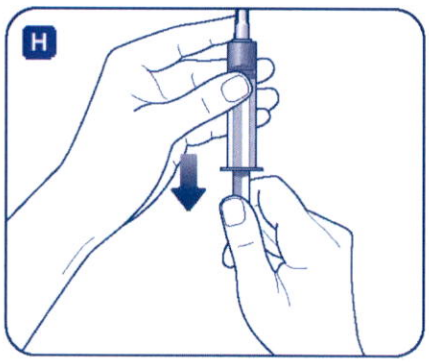
Введение:

H

Убедитесь в том, что поршень полностью вошёл в шприц перед тем, как вытягивать его, как показано на рисунке (поршень может быть вытолкнут под давлением в шприце).

Если Вы используете иглу для разведения и смешивания: убедитесь, что кончик иглы погружён в раствор.

Держа шприц с флаконом в перевернутом состоянии (вверх дном), наберите весь приготовленный раствор в шприц.



I

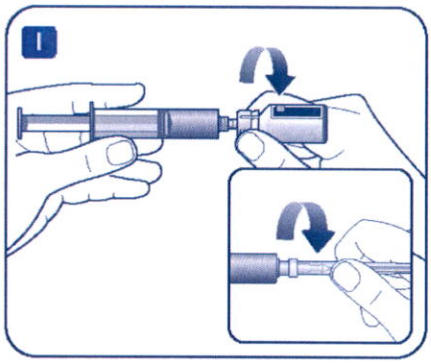
Если Вы используете адаптер для флакона:

Открутите адаптер для флакона вместе с пустым флаконом.

Если Вы используете иглу для разведения и смешивания:

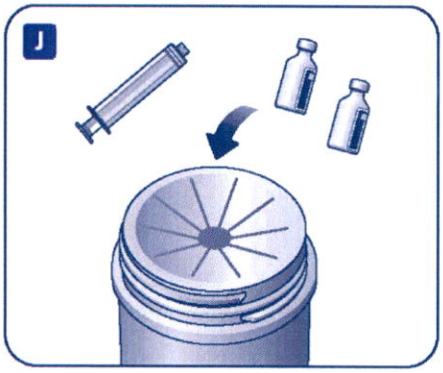
Выньте иглу, наденьте на неё защитный колпачок и открутите иглу от шприца.

Препарат НовоСэвен® готов для введения. Следуйте обычной процедуре введения в соответствии с рекомендациями врача.



J

Шприц, флаконы, любой неиспользованный препарат и другие использованные материалы следует уничтожать в соответствии с рекомендациями врача.



Менеджер по регистрации
медицинской продукции
ООО «Ново Нордиск» И.С.Краснокутская

Руководство по применению препарата НовоСэвен®

ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ЭТУ ИНСТРУКЦИЮ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НОВОСЭВЕН®

Препарат НовоСэвен® выпускается в форме лиофилизата. Предназначен для введения после растворения лиофилизата в растворителе, находящимся в шприце. Растворитель представляет собой раствор гистидина. Приготовленный раствор предназначен для внутривенного введения. Содержимое этой упаковки предназначено для растворения и введения препарата НовоСэвен®.

Вам также понадобится система для введения с иглой-бабочкой, стерильные спиртовые тампоны, марлевые салфетки и лейкопластырь, которые не входят в упаковку препарата НовоСэвен®.

Перед первым применением препарата врач или медсестра должны обучить Вас, как правильно готовить и вводить раствор.

Всегда мойте руки перед введением препарата и следите, чтобы пространство вокруг Вас было чистым.

Когда Вы растворяете и вводите препарат внутривенно, очень важно **соблюдать правила асептики.** В противном случае микробы могут попасть в кровь и вызвать заражение.

Не вскрывайте упаковку до тех пор, пока Вы не готовы её использовать.

Не используйте содержимое упаковки, если Вы его уронили или оно повреждено. В этом случае используйте новую упаковку.

Не используйте содержимое упаковки после истечения срока годности. Используйте новую упаковку. Срок годности указан после слов «Годен до» на картонной пачке, этикетке флакона, упаковке адаптера для флакона и этикетке предварительно заполненного шприца.

Не используйте содержимое упаковки, если Вы подозреваете, что была нарушена стерильность. Используйте новую упаковку.

Ничего не выбрасывайте, пока не введёте приготовленный раствор.

Содержимое упаковки предназначено только для одноразового использования.

Упаковка содержит:

- 1 флакон с лиофилизатом препарата НовоСэвен®
- 1 адаптер для флакона
- 1 предварительно заполненный шприц с растворителем
- 1 шток поршня (находится под шприцем).

Флакон с лиофилизатом НовоСэвен®



Адаптер для флакона



Предварительно заполненный шприц с растворителем

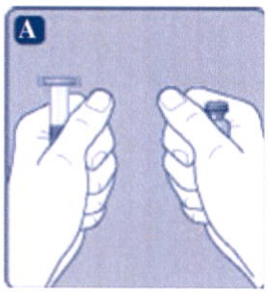


Шток поршня



1. Подготовка флакона и шприца

- **Достаньте необходимое Вам количество упаковок НовоСэвен® из холодильника.**
- **Проверьте срок годности.**
- **Проверьте название, дозировку и цветовой код на упаковке,** чтобы убедиться, что она содержит нужный Вам препарат.
- **Вымойте руки** и вытрите их чистым полотенцем или высушите на воздухе.
- Выньте флакон, адаптер для флакона и шприц из картонной пачки. **Оставьте шток поршня в пачке.**
- **Нагрейте флакон с лиофилизатом и шприц до комнатной температуры** (не выше 37°С)**.** Для этого подержите их в руках, пока они не станут такими же тёплыми, как руки (Рис. А).
- **Не используйте никакой другой способ для нагревания** флакона и предварительно заполненного шприца.



- **Снимите пластиковый колпачок** с флакона (Рис. В)**. Если колпачок надет неплотно, или его нет, не используйте этот флакон.**
- **Обработайте резиновую пробку стерильным спиртовым тампоном** и дайте ей высохнуть несколько секунд перед использованием, чтобы обеспечить, по возможности, отсутствие на ней бактерий.
- **Не касайтесь пальцами резиновой пробки, чтобы микробы с Ваших рук не попали на неё.**

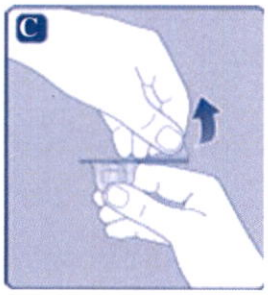


2. Присоединение адаптера

- **Снимите защитную наклейку** с упаковки адаптера для флакона (Рис. С).

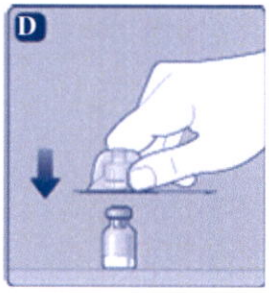
Если защитная наклейка повреждена, или приклеена неплотно, не используйте этот адаптер.

Не вынимайте адаптер из упаковки пальцами. Если Вы дотронетесь до острия адаптера руками, микробы с Ваших рук попадут на адаптер.



- **Поставьте флакон на твёрдую горизонтальную поверхность.**
- **Переверните упаковку с адаптером** и наденьте адаптер на флакон (Рис. D).

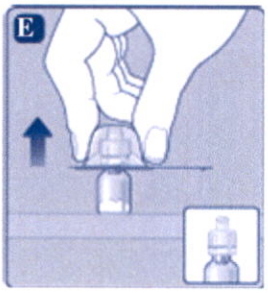
Не снимайте адаптер с флакона после того, как Вы его надели.



- Слегка **сожмите упаковку адаптера** большим и указательным пальцем, как показано на рисунке **E.**

Удалите упаковку с адаптера.

Следите, чтобы вместе с упаковкой не снять с флакона адаптер.

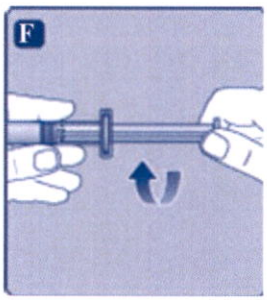


3. Присоединение штока поршня и шприца

- Выньте шток поршня из картонной пачки, держа его за наружный конец. **Не касайтесь**

резьбы или самого штока, так как в этом случае на него могут попасть микробы с Ваших рук.

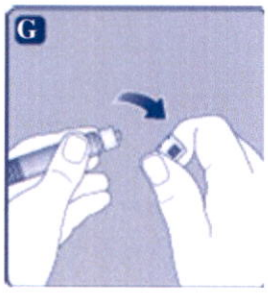
- **Сразу же** присоедините шток поршня к шприцу. Для этого вкручивайте его в поршень предварительно заполненного шприца по часовой стрелке, пока не почувствуете сопротивление (Рис. F).



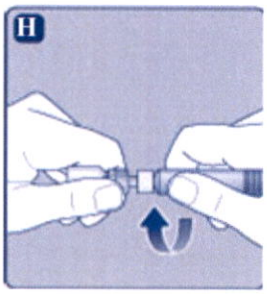
- **Снимите колпачок с предварительно заполненного шприца**, сгибая его вниз до тех пор, пока он не отломится по линии перфорации (Рис. G).

Не касайтесь кончика шприца руками, так как в этом случае на него могут попасть микробы с Ваших рук.

Если колпачок надет неплотно, или его нет, не используйте этот предварительно заполненный шприц



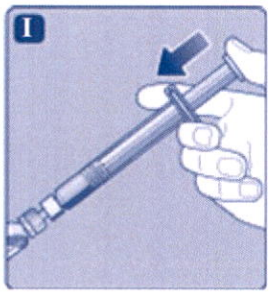
- **Привинтите предварительно заполненный шприц к адаптеру** на флаконе с лиофилизатом, пока не почувствуете сопротивление (Рис. H).



4. Приготовление раствора

- **Слегка наклоните предварительно заполненный шприц,** флакон с лиофилизатом при этом должен быть обращен вниз.

- **Нажмите на поршень** и введите весь растворитель во флакон (Рис. I).

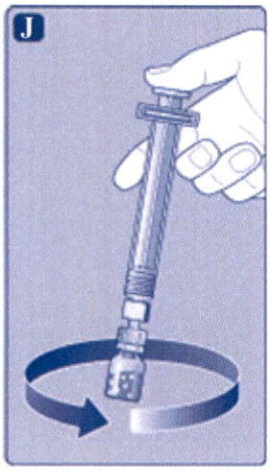


- **Удерживая шток поршня в нижнем положении, аккуратно вращайте** флакон до полного растворения лиофилизата (Рис. J).

Не трясите флакон, это может вызвать образование пены.

- **Проверьте внешний вид полученного раствора.** Он должен быть прозрачным.

Если Вы заметили нерастворившиеся частицы или изменение окраски, не используйте этот раствор, приготовьте новый раствор из другой упаковки.



Рекомендуется использовать препарат НовоСэвен® сразу после приготовления раствора во избежание инфицирования.

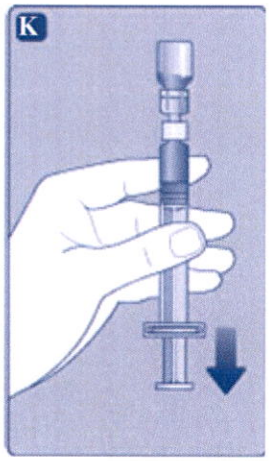
Не храните раствор, не посоветовавшись с врачом или медсестрой.

ⓘ

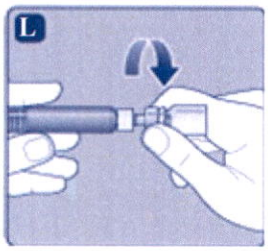
Если необходима более высокая доза препарата, повторите этапы **A-J**, используя дополнительные флаконы, адаптеры и предварительно заполненные шприцы.

- **Удерживайте шток поршня в нажатом состоянии.**
- **Переверните шприц** с флаконом вверх дном.
- **Отпустите шток поршня и позвольте ему двигаться назад самопроизвольно,** чтобы приготовленный раствор заполнил шприц (Рис. K).
- **Слегка потяните шток поршня вниз,** чтобы весь раствор перешёл в шприц.
- Если Вам нужна только часть приготовленного раствора, используйте шкалу на шприце, чтобы отобрать нужное количество раствора в соответствии с указаниями врача или медсестры.

- Если в шприце оказалось слишком много воздуха, введите воздух обратно во флакон.
- Удерживая флакон вверх дном, **аккуратно постучите по шприцу пальцем**, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх.
- Медленно **нажимайте на шток поршня**, пока не выйдут все пузырьки воздуха.



- **Отвинтите адаптер** вместе с флаконом от шприца (Рис. L).
- **Не трогайте кончик шприца,** чтобы микробы с Ваших рук не попали на него.



Введение препарата НовоСэвен® через безыгольные разъёмы для внутривенных катетеров

Внимание: предварительно заполненный шприц изготовлен из стекла и совместим со стандартными луер-лок коннекторами. Некоторые безыгольные коннекторы с внутренней иглой несовместимы с этим предварительно заполненным шприцем. Эта несовместимость может препятствовать введению препарата и/или привести к повреждению безыгольного коннектора.

Следуйте инструкциям по применению для безыгольного коннектора. Для введения с помощью безыгольного коннектора может потребоваться стандартный 10 мл стерильный луер-лок пластиковый шприц для извлечения приготовленного раствора. Это следует сделать сразу после этапа J.

5. Введение приготовленного раствора

Препарат НовоСэвен® готов к внутривенному введению.

- Введите препарат в соответствии с указаниями врача или медсестры.

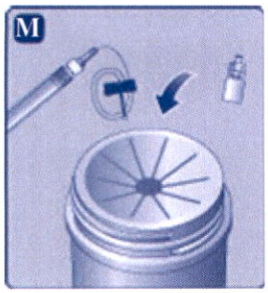
- Вводите медленно в течение 2 – 5 минут.

Введение препарата через устройства центрального венозного доступа (УЦВД), такие как центральный венозный катетер или подкожный порт:

- Используйте асептическую технику введения. Следуйте инструкциям врача или медсестры по правильному пользованию УЦВД или коннектором.
- Для введения в УЦВД может потребоваться стерильный 10 мл пластиковый шприц для извлечения приготовленного раствора.
- Если перед введением препарата НовоСэвен® или после него необходимо промыть систему, используйте для этого раствор хлорида натрия 9 мг/мл для инъекций.

Утилизация

- **После инъекции утилизируйте** весь неиспользованный раствор препарата НовоСэвен®, шприц с системой для внутривенного введения, флакон с адаптером и всё, что Вы использовали для приготовления и введения раствора, соблюдая технику безопасности в соответствии с полученными от врача или медсестры инструкциями (Рис. М).
- Не выбрасывайте эти материалы вместе с обычными бытовыми отходами.



Не разбирайте систему после использования.

Всё, что было использовано для приготовления раствора и введения препарата, нельзя использовать повторно.

Менеджер по регистрации
медицинской продукции
ООО «Ново Нордиск» И.С.Краснокутская