

RA Labelling & IT

Insert: 420x342-011

Current 3.0

1 language

Prof

Colour:

PMS 280C +

PMS 185C

諾和第七因子室溫注射劑

NovoSeven® RT

1 mg, 2 mg and 5 mg

凍品注射劑

衛署衛疫輸字第000878號

本藥限由醫師使用

—**定性與定量組成份**

活化之eptacog alfa 1 mg/vial (相當於 50 KIU/vial)，混合後濃度為 1mg/ml

活化之eptacog alfa 2 mg/vial (相當於 100 KIU/vial)，混合後濃度為 1mg/ml

活化之eptacog alfa 5 mg/vial (相當於 250 KIU/vial)，混合後濃度為 1mg/ml

1 KIU相當於1000 IU (國際單位)

活化之eptacog alfa是重組之第七凝血因子(rFVIIa)，分子量約為50,000 Dalton，利用重組DNA技術由幼倉鼠腎臟細胞(baby hamster kidney cells, BHK Cells)製造。

賦形劑：

混合後每1 ml溶液含有10 mg 蔗糖。

所有內含之賦形劑參見賦形劑列表。

—**劑型**

凍品注射劑。

白色親水性乾粉。溶劑：清澈無色之溶液。混合後之溶液pH值大約6.0。

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

—

要將投與間隔逐漸延長至每隔4, 6, 8或12小時給藥。

—**輕至中度出血症狀 (包括居家治療)**

在治療輕至中度出血時，早期治療是有效的。以下建議兩種給藥劑量：

1) 每隔三個小時給予每公斤體重90 µg的劑量持續一到三次。可視需要再多給予一次每公斤體重90 µg的劑量。

2) 給予每公斤體重270 µg的單次注射劑量。居家治療的時間不應超過24小時。目前沒有關於年長患者使用每公斤體重270 µg單次注射劑量的臨床經驗。

—**嚴重出血症狀**

建議初始劑量為每公斤體重90 µg，通常可以在前往醫院途中治療病人。接下來的劑量是根據出血的種類及嚴重性而有所調整。起始的給藥頻率應為每二小時直到臨床症狀改善。如果需要繼續治療，則間隔可延長到每三小時一次，持續一到兩天。之後，若需要可將投與間隔逐漸延長至每隔4, 6, 8或12小時給藥。重大的出血症狀可以持續治療2-3週，但是只要臨床上有根據，可再延長治療時間。

—**侵入性治療/手術**

治療前應立刻給予，初始劑量為每公斤體重90 µg。2小時後應重複給藥。之後24-48小時應依照手術及病人的臨床狀況每2-3小時給藥。對於重大手術，應持續每2-4小時給藥連續6-7天。之後可延長至6-8小時再治療兩星期。接受重大手術的病人可持續治療2-3星期直到已經痊癒。

—**後天性血友病**

—**劑量與投與間隔**

NovoSeven® RT 應在出血症狀剛開始時盡快給予。靜脈注射的初始建議劑量為每公斤體重90 µg。給予NovoSeven® RT初始劑量後，可視需要重複給藥。治療的期間長短及注射的間隔時間，則根據出血的嚴重性，不同的侵入性治療或手術而不同。起始間隔為2-3小時以達到止血效果。在達到止血效果後，若有必要繼續治療，可視需要將投與間隔逐漸延長至每隔4, 6, 8或12小時給藥。

—**缺乏第七因子者**

—**劑量、劑量範圍與投與間隔**

治療出血症狀及預防接受手術或侵入性治療病患出血的建議劑量範圍是每4-6小時給予每公斤體重15-30 µg，直到止血。劑量與注射頻率應依據病患個別需求而定。

—**Glanzmann’s thrombasthenia患者**

—**劑量、劑量範圍與投與間隔**

治療出血症狀及預防接受手術或侵入性治療病患出血的建議劑量範圍是每2小時 (1.5-2.5小時)給予每公斤體重90 µg (範圍80-120 µg)。為確保有效止血，至少需給藥三次。建議以靜脈注射給藥，因為靜脈點滴效果可能較差。對於無反應之病患，血小板是Glanzmann’s thrombasthenia患者的首選藥物。

—**投予方式**

依照NovoSeven® RT使用者說明書指示混合溶液，並且緩慢地進行靜脈注射。注射時間2-5分鐘為宜。

—**治療監測-實驗室檢查**

使用NovoSeven® RT治療並不需要監測。所需之劑量必須針對出血症狀的嚴重性及對NovoSeven® RT之臨床反應。投與rFVIIa後，prothrombin time (PT)與activated partial thromboplastin time (aPTT)經證實會縮短，然而，並無證據顯示PT與aPTT及rFVIIa臨床效益之相關性。

—**禁忌***

對主成分或任何賦型劑，或對小鼠、倉鼠或牛蛋白過敏者。

—**使用時之特別警告與特別注意事項***

當處在疾病狀態，也就是組織因子(tissue factor)不正常的超量表現時，使用NovoSeven® RT治療可能有血栓或瀰漫性血管內凝血(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)的潛在性風險。同樣的情形也可能包括患有嚴重動脈粥狀硬化症、擠壓傷、敗血病或DIC的病人。

由於有血栓栓塞的併發症的風險，對於以下患者給予NovoSeven® RT時應特別注意，有冠狀動脈心臟病史、肝疾、大手術、新生兒、存有血栓栓塞現象或是瀰漫性血管內凝血風險者。對於每一個情況都應評估給予NovoSeven® RT治療的潛在性利益相對於併發症的風險。

NovoSeven® RT是重組之活化第七凝血因子，其中可能含有微量的老鼠IgG、牛IgG及其他殘留的培養基蛋白質(倉鼠及牛的血清蛋白)。使用本產品治療的病人具有微乎其微的可能性對這些蛋白產生過敏。若有這些症狀出現，必須考慮以靜脈注射antihistamines的方式處理。如果發生過敏反應，應立即停止使用。若生發休克，應立即實行休克標準醫療處理。應告知病患關於過敏反應的早期徵兆。如果出現這些症狀，應建議病患立即停止使用藥品，並與他們的醫師聯繫。當發生嚴重出血情形，本產品最好由專門治療發生第八或第九因子抗體血友病患的醫院施打，否則應與專門治療血友病的醫師密切配合。

若出血無法控制，則一定要強制送醫院治療。病患或照護者應該在第一時間告知醫師或負責的醫院所有使用NovoSeven® RT的情形。

對於缺乏第七因子的病患，在使用NovoSeven® RT前後皆應監控其prothrombin time及第七凝血因子的活性。若VIIa因子的活性無法達到期望值，或使用建議劑量後出血仍無法控制，則可能是已產生抗體，應進行抗體分析。未知有缺乏第七因子的病人使用NovoSeven® RT而發生血栓的危險。病患若有罕見的遺傳性果糖不耐症、葡萄糖吸收不良症或是蔗糖-異麥芽糖酶功能不全，則不適用

此藥物。

—**與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用**
NovoSeven® RT與凝血因子濃縮物潛在交互作用的風險仍未經證實。應避免同時使用活化或未活化之prothrombin complex濃縮物。抗纖維蛋白溶解劑會減少血友病患在手術過程中之失血，特別是骨科及纖維蛋白溶解活動頻繁區域(例如：口腔)之手術。然而同時併用rFVIIa與抗纖維蛋白溶解劑的經驗很有限。

—**懷孕與授乳**

—**懷孕**

在預防性的考量下，在懷孕期間最好避免使用NovoSeven® RT。在有限的資料顯示，懷孕婦女在核准的適應症下使用，對孕婦或是對胎兒/新生兒的健康並未有rFVIIa副作用發生。到現在為止，未有其他相關的流行病學資料。對於懷孕、胎兒的發育、分娩或是出生後的發展，動物研究並未顯示直接或是間接的有害影響，參見臨床前安全資料。

—**授乳**

未知rFVIIa是否會分泌到人類乳汁。rFVIIa在乳汁中的分泌尚未在動物模式中研究。決定是否繼續/停止授乳或是繼續/停止NovoSeven® RT的治療，應該以哺乳對於幼兒以及NovoSeven® RT對於婦女的利益做為考量。

—**對開車及操作機器能力之影響**

目前所知無相關研究。

—**副作用***

在484位A型及B型血友病、後天性血友病、缺乏第七因子者或是Glanzmann’s thrombasthenia 患者的臨床試驗(包括4297治療案例)顯示副作用是常見的(≥1/100至 <1/10)。由於全部的治療案例數小於10,000，藥物不良反應的最小可能發生率被歸類為罕見(> /10,000, < 1/1,000)。最常見的藥物不良反應為發燒以及紅疹(不常見:>1 /1,000, <1/100)，而最嚴重的藥物不良反應為血栓栓塞案例。嚴重與非嚴重的藥物不良反應發生率，如下方依全身器官類別列出。

—**血液及淋巴系統異常**

罕見(>1/10,000, <1/1,000)

瀰漫性血管內凝血以及相關的實驗室證據包含增高的D-dimer及AT-III 值。參見使用時之特別警告與特別注意事項章節

—**凝血病變。**

—**免疫系統異常**

罕見(>1/10,000, <1/1,000)

過敏(hypersensitivity)，參見禁忌與使用時之特別警告與特別注意事項章節。

—**未知**

過敏反應(anaphylactic reaction)。

—**神經系統異常**

罕見(>1/10,000, <1/1,000)

—**頭痛。**

—**血管異常**

罕見(>1/10,000, <1/1,000)

動脈血栓栓塞案例：(心肌梗塞、大腸梗塞、大腸缺血、大腸動脈閉塞、腦血管意外、腎動脈血栓形成、週邊局部缺血、週邊動脈栓塞及小腸局部缺血)。

—**不常見(>1/1,000, <1/100)**

靜脈血栓栓塞事件(深層靜脈血栓形成、靜脈注射部位血栓形成、肺動栓塞、肝臟血栓栓塞事件包括肝門靜脈血栓形成、腎靜脈血栓形成、血栓性靜脈炎、血栓性淺靜脈炎及小腸局部缺血)。

罕見(>1/10,000, <1/1,000)

—**心絞痛。**

—**胃腸道異常**

罕見(>1/10,000, <1/1,000)

—**噁心。**

—**皮膚與皮下組織異常**

不常見(>1/1,000, <1/100)

—**起疹 (包括過敏性皮膚炎及紅疹)**

—**搔癢與尋麻疹**

—**未知**

—**漲紅**

—**血管水腫。**

—**一般不適用投藥部位症狀**

不常見(>1/1,000, <1/100)

—**治療反應降低***

—**發熱**

罕見(>1/10,000, <1/1,000)

—**注射部位反應。**

—**未知**

—**注射部位疼痛。**

—**調查**

罕見 (>1/10,000, <1/1,000)
alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase及prothrombin值會增加。

在每一個發生率裡，副作用是按照嚴重性程度多到少排列。經由上市後通報的藥物不良反應(亦即非由臨床試驗中通報)，其發生率標示為未知。

—*** 缺乏效果 (治療反應下降) 有被報告出來。**
依照“劑量”章節裡NovoSeven® RT的劑量用法是非常重要的。

後天性血友病患者發生動脈血栓栓塞事件是常見的 (≥1/100 to <1/10)。

將NovoSeven® RT用在適應症以外的病患發生動脈血栓栓塞事件是常見的(≥1/100 to <1/10)。從以安慰劑為對照組，並用於目前核准的適應症以外的臨床試驗中進行大量資料的整合分析，結果顯示有較高的動脈血栓栓塞副作用事件風險。5.6%在使用NovoSeven® RT治療的患者相對於3.0%給予安慰劑患者)。這些試驗包括了各種不同的臨床設定值，而且每一試驗的病患狀況有很大差異，因此會有一些不同潛在的風險數據。不建議使用NovoSeven® RT於未核准之適應症，其安全性與療效尚未獲得證實。

—**血栓栓塞事件可能會導致心臟驟停。**
在A型或B型血友病患者，尚未有NovoSeven® RT及FVII抗體的確認報告。

—**缺乏第七因子患者**

NovoSeven® RT及FVII抗體的形成是那些缺乏第七因子患者使用NovoSeven® RT在臨床試驗上唯一被提出的藥物不良反應(發生率：常見(≥1/100 to <1/10)。在臨床試驗以及上市後使用，發生形成NovoSeven® RT及FVII抗體的病患中，五位有兩位患者的抗體在體外試驗中表現出抑制效果。危險因子可能歸因於之前曾接受人體血漿及/或血漿抽取之第七因子治療、嚴重第七因子基因突變以及過量的NovoSeven® RT等原因而形成抗體。缺乏第七因子患者在使用NovoSeven® RT時，應監控第七因子抗體，參見使用時之特別警告與特別注意事項章節。

—**過量**

NovoSeven® RT 劑量限制毒性研究尚未在臨床試驗上進行。

少有血友病患者的過量案例報告。唯一有關過量報告的併發症是輕微短暫的血壓升高，發生在一位16歲患者使用24 mg的rFVIIa而非5.5 mg。尚未有後天性血友病或是Glanzmann’s thrombasthenia患者的過量案例報告。

缺乏第七因子患者的rFVIIa建議劑量為15-30 µg/kg，在一位年長男性患者 (>80歲) 給予10-20倍的建議劑量後發生血栓案例(枕骨部中風)。另外，因過量而產生對NovoSeven® RT及FVII的抗體發生在一位缺乏第七因子患者。由於缺乏可能引起的額外風險相關資訊，劑量計表不應該蓄意地增加到高於建議劑量。

—**藥理特性**

—**藥效學特性**

藥理治療分類：凝血因子，ATC code: B02B-D08.
NovoSeven® RT含有活化之重組第七凝血因子。作用機轉包括VIIa因子與組織因子結合。此複合劑將第九因子活化成為IXa因子，並將第十因子活化成為Xa因子，導致初期少量的prothrombin轉換成thrombin。Thrombin造成傷口處之血小板與第五和第八因子活化，也藉由將fibrinogen轉化為fibrin而形成止血栓。

藥理劑量的NovoSeven® RT不需組織因子，在傷口處即可直接在活化的血小板表面將第十因子活化。此結果造成prothrombin轉換成大量的thrombin，而不需要組織因子。於是，VIIa因子的藥效造成局部大量產生Xa因子，thrombin及fibrin。理論上對患有潛在性疾病而易發生DIC的病人產生全身性凝血系統活化的風險也不能完全排除。

—**藥動學特性**

—**健康者**

利用第七因子凝血試驗，以35位健康白種人及日本人為受試者，針對NovoSeven® RT之藥動學，進行增加劑量之研究。受試者以性別及人種分類，給予每公斤體重40、80及160 µg NovoSeven® RT及/或安慰劑(各給藥3次)。藥物動力學特性與劑量成比例關係。藥動學在性別與人種間表現相似。平均穩定期的分佈體積為130-165 mL/kg，平均清除率為33.3-37.2 ml/h x kg，平均最終半衰期為3.9-6.0小時。

—**A型及B型血友病發生抗體者**

於非出血狀態下，利用FVIIa assay對12位兒童(2-12歲)及5位成人病患進行NovoSeven® RT的藥動學特性研究。根據過去關於低劑量(17.5-70 µg/kg rFVIIa) 藥動學特性研究之發現，以90及180 µg 每公斤體重之研究用劑量，建立出兒童之劑量比例關係。兒童病患之平均清除率比成人病患高出將近50% (78對53 ml/h x kg)，然而二者之平均最終半衰期均為2.3小時。兒童病患之穩定期之平均分佈體積為196 mL/kg，而成人病患為159 mL/kg。清除率與年齡相關，因此較年輕之病患之清除率可能會有超過50%的增幅。

—**缺乏第七因子者**

每公斤體重給予15和30 µg單一劑量的rFVIIa其藥動學表現出兩者劑量無關之參數：全身清除率(70.8-79.1 ml/h x kg)、穩定期的分佈體積(280-290 mL/kg)、平均滯留時間(3.75-3.80小時)及半衰期(2.82-3.11小時)在兩種劑量下並無顯著不同。平均體內plasma recovery大約是20%。

—**Glanzmann’s thrombasthenia患者**
尚無針對在Glanzmann’s thrombasthenia患者所進行的NovoSeven® RT藥動學研究，但預期應與A型及B型血友病患者之藥動學相似。

—**臨床前安全資料**

所有臨床前安全試驗之發現皆與rFVIIa之藥理作用相關。

—**製劑特性**

—**賦形劑**

—**乾粉**

—**Sodium chloride, calcium chloride dihydrate, glycyglycine, polysorbate 80, mannitol, sucrose,**

—**methionine, hydrochloric acid (用於調整pH值), sodium hydroxide (用於調整pH值)。**

—**溶劑**

—**Histidine, hydrochloric acid (用於調整pH值), sodium hydroxide (用於調整pH值)及注射用水。**

—**不相容性**

NovoSeven® RT不可與其他輸注溶液混合，也不可以點滴方式給藥。

—**有效期限**

混合後之化學及物理安定性在25°C可維持6小時，在5°C下可維持24小時。從微生物學的觀點，本產品應立即使用。若沒有立即使用，使用前之貯存時間與貯存條件由使用者負責，除非是在經控制且確效過的無菌條件下，通常在2°C-8°C中不能超過24小時。

—**貯存特別注意事項**

- 將乾粉及溶劑貯存於25°C 以下
- 乾粉及溶劑都要避光貯存。
- 請勿冷凍以免損壞裝溶劑的藥瓶。
- 混合後藥劑之儲存條件請見“有效期限”。

—**容器之性質與組成**

每盒NovoSeven® RT包裝內含：

- 一小瓶白色粉末用以調配注射液
- 一小瓶混合用溶劑

NovoSeven® RT包裝包含Type I玻璃材質之藥瓶，以chlorobutyl材質之橡皮為瓶塞外覆鉛蓋。密閉之小藥瓶附有防止拆封且可迅速移除、材質為聚丙烯(polypropylene)之瓶蓋。並非所有包裝均有上市。</

NOVOSEVEN® RT使用者說明書

溶劑瓶



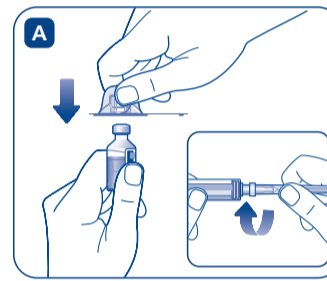
乾粉瓶



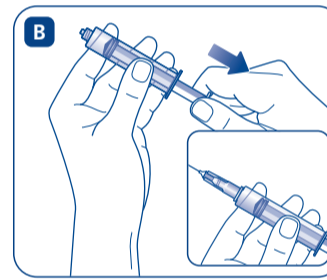
調劑

洗淨雙手。混合時，NovoSeven® RT之乾粉及溶劑瓶均應置於室溫環境中。除去兩個藥瓶之塑膠蓋。如果保護蓋鬆動或遺失，請勿使用。以酒精棉片清潔橡皮塞，並在使用前使之乾燥。使用適當尺寸之拋棄式針筒、藥瓶轉接頭、混合用針頭(20-26G)或是其他適合之器械。

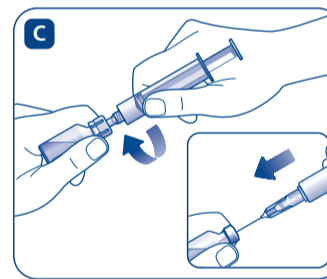
A 打開藥瓶轉接頭的保護紙，但注意不要將其自保護蓋取出。將轉接頭接到溶劑瓶上。轉接頭接上後才移除保護蓋。注意不要碰到轉接頭之尖端。若使用混合用針頭，除去針頭的包裝但不要將針頭蓋取下。將針頭栓緊在針筒上。



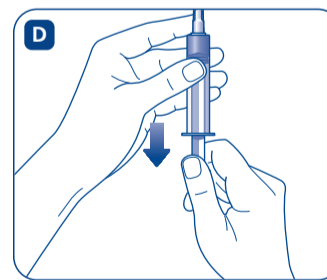
B 將針筒之推桿向後拉至與溶劑瓶相等體積之位置以抽入空氣 (ml即為針筒上之cc)。



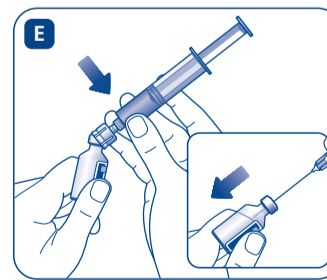
C 將針筒在溶劑瓶之轉接頭上旋緊。若使用混合用針頭，除去針頭蓋，將針頭插入溶劑瓶之橡皮塞中央。小心不要接觸到針頭末端。將空氣注入藥瓶內直到感覺到明顯阻力為止。



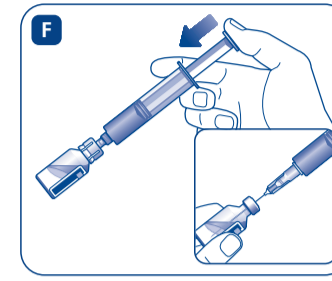
D 手持針筒，使溶劑瓶口朝下，若使用混合用針頭，確認針頭尖端必須保持在液體中。再將溶劑瓶內的液體抽入針筒中。



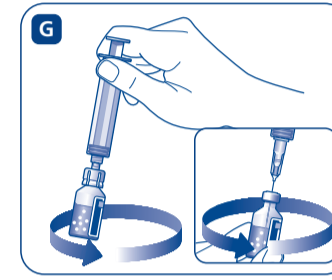
E 取下空的溶劑瓶。若使用轉接頭，傾斜針筒以將藥瓶取下。



F 將接有藥瓶轉接頭或混合用針頭之針筒接到乾粉瓶上。若使用混合用針頭，注意針頭應穿過橡皮塞中央。傾斜針筒使藥瓶向下。慢慢將溶劑注入乾粉瓶中，注意不要將溶劑直接朝向NovoSeven® RT乾粉注射，以避免產生泡沫。



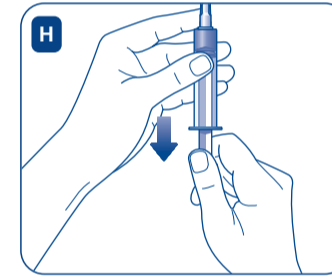
G 溫和的旋轉藥瓶直到乾粉全部溶解，不可搖晃藥瓶以免產生氣泡。檢查藥劑是否有微粒以及是否變色。若上述情況發生，請勿使用。調配好的NovoSeven® RT是無色透明的溶液。藥瓶轉接頭及混合用針頭仍繼續留在藥瓶上。



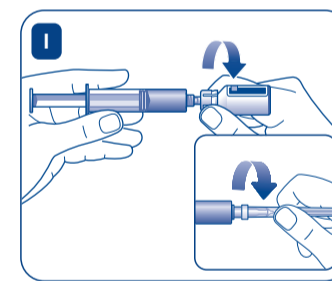
儘管混合完成的NovoSeven® RT在24小時內可維持穩定，為預防感染，仍應建議立即使用。如果無法在調配後立即使用，請不要將針筒取下，將藥瓶連同針筒冷藏於2°C-8°C中不要超過24小時。請勿在沒有醫生指示的情況下儲存藥劑。

注射

H 在將針筒倒置前確認針筒之推桿已被推到底部(推桿可能會被針筒內部的壓力向外推出)。若使用混合用針頭，確認針頭尖端必須保持在溶液中。手持針筒使藥瓶瓶口朝下，將所有注射液抽出至針筒中。



I 若使用藥瓶轉接頭，將轉接頭連同空瓶自針筒取下。若使用的是混合用針頭，將針頭從藥瓶中抽出，蓋上針頭蓋，將針頭自針筒上取下。NovoSeven® RT已經可以用來注射。請依照醫療專業人士的指示進行注射。



J 請依照醫療專業人士的指示安全地丟棄針筒、藥瓶、未使用的產品及其他廢棄物。



製造廠： Novo Nordisk A/S
製造廠地址： Hagedornsvvej 1,
DK-2820 Gentofte, Denmark

藥商： 台灣諾和諾德藥品股份有限公司
地址： 台北市敦化南路二段216號7F之1
電話： (02)2377-2566

NovoSeven® RT是Novo Nordisk Health Care AG, Switzerland所擁有之商標。

© 2011
Novo Nordisk A/S



Commodity no.:

8-9022-10-001-1

Version: 1.20

Documentum ObjectID : 0911b6048036fc2e

This is a representation of an electronic record that was signed electronically and this page is the manifestation of the electronic signature.

Document signed by:

<i>Initials</i>	<i>Full Name</i>		
<i>Capacity</i>	<i>Reason</i>	<i>Date and Time of Signature (Server Time)</i>	<i>Time Zone (Signer)</i>
ycl	Joseph Lin		
Affiliate	1st Proof reader	2010-07-29 05:09:18	GMT+8
cihh	Valen Huang		
Affiliate	2nd Proof reader	2010-07-29 11:47:32	GMT+8
cgqb	Christina Gøbel		
Graphics	1st Approver	2010-07-29 14:22:50	GMT+1
arsq	Anders Ravn Sørensen		
Quality Assurance	1st Approver	2010-08-02 13:32:50	GMT+1