

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NovoSeven 1 mg (50 kIE) - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoSeven 2 mg (100 kIE) - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoSeven 5 mg (250 kIE) - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoSeven 8 mg (400 kIE) - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

NovoSeven 1 mg (50 kIE)

NovoSeven besteht aus Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung und enthält 1 mg Eptacog alfa (aktiviert) pro Durchstechflasche (entspricht 50 kIE/Durchstechflasche).

NovoSeven 2 mg (100 kIE)

NovoSeven besteht aus Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung und enthält 2 mg Eptacog alfa (aktiviert) pro Durchstechflasche (entspricht 100 kIE/Durchstechflasche).

NovoSeven 5 mg (250 kIE)

NovoSeven besteht aus Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung und enthält 5 mg Eptacog alfa (aktiviert) pro Durchstechflasche (entspricht 250 kIE/Durchstechflasche).

NovoSeven 8 mg (400 kIE)

NovoSeven besteht aus Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung und enthält 8 mg Eptacog alfa (aktiviert) pro Durchstechflasche (entspricht 400 kIE/Durchstechflasche).

1 kIE entspricht 1.000 IE (Internationale Einheiten).

Eptacog alfa (aktiviert) ist ein rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa (rFVIIa) mit einem Molekulargewicht von ungefähr 50.000 Dalton, hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in Babyhamster-Kidney (BHK)-Zellen.

Nach Rekonstitution mit dem Lösungsmittel enthält das Produkt 1 mg/ml Eptacog alfa (aktiviert).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes lyophilisiertes Pulver. Lösungsmittel: klare farblose Lösung. Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert von ca. 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NovoSeven wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei folgenden Patientengruppen:

- bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE)
- bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist
- bei Patienten mit erworbener Hämophilie
- bei Patienten mit angeborenem Faktor-VII-Mangel

- bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann mit früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten oder wenn Thrombozyten nicht leicht verfügbar sind.

Schwere postpartale Blutungen

NovoSeven ist für die Behandlung von schweren postpartalen Blutungen indiziert, wenn Uterotonika unzureichend sind, um eine Hämostase zu erreichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes begonnen werden, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutgerinnungsstörungen erfahren ist.

Bei der Behandlung von schweren postpartalen Blutungen sollte eine geeignete multidisziplinäre Expertise hinzugezogen werden. Neben Gynäkologen schließt diese Anästhesisten, Intensivmediziner und/oder Hämatologen mit ein. Je nach den individuellen Bedürfnissen der Patientinnen sollten Standardbehandlungsverfahren weiter angewendet werden. Es wird empfohlen, eine angemessene Fibrinogenkonzentration und Thrombozytenzahl aufrechtzuerhalten, um den Nutzen der Behandlung mit NovoSeven zu optimieren.

Dosierung

Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern oder zu erwartender starker anamnestischer Reaktion

Dosis

NovoSeven sollte so früh wie möglich nach dem Beginn einer Blutung verabreicht werden. Es wird eine Initialdosis von 90 µg pro kg Körpergewicht als intravenöse Bolusinjektion empfohlen. Nach dieser Initialdosis von NovoSeven können weitere Injektionen erforderlich sein. Die Dauer der Behandlung sowie die Intervalle zwischen den Injektionen sind abhängig vom Schweregrad der Blutung bzw. des invasiven oder chirurgischen Eingriffs.

Kinder und Jugendliche

Die bisherigen klinischen Erfahrungen rechtfertigen keine generelle Unterscheidung in der Dosierung für Kinder und Erwachsene, obwohl Kinder eine raschere Clearance aufweisen als Erwachsene. Daher können bei Kindern höhere rFVIIa-Dosen als bei erwachsenen Patienten erforderlich sein, um ähnliche Plasmakonzentrationen zu erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

Behandlungsintervalle

Die Behandlungsintervalle sollten zu Beginn 2 - 3 Stunden betragen, um eine Hämostase zu erreichen. Falls eine Fortführung der Therapie notwendig sein sollte, können die Behandlungsintervalle nach Erreichung der Hämostase sukzessive auf 4, 6, 8 oder 12 Stunden verlängert werden, solange eine Weiterbehandlung als indiziert betrachtet wird.

Leichte bis mittelschwere Blutungen (einschließlich Heimselbstbehandlung)

Für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Gelenk-, Muskel- und Schleimhautblutungen hat sich eine frühzeitige Intervention als effizient herausgestellt. Zwei Dosierungs-Vorgaben können empfohlen werden:

- 1) Zwei bis drei Injektionen von 90 µg pro kg Körpergewicht in 3-Stunden-Intervallen. Falls eine weitere Behandlung erforderlich ist, kann eine zusätzliche Dosis von 90 µg pro kg Körpergewicht verabreicht werden.
- 2) Eine einzelne Injektion von 270 µg pro kg Körpergewicht.

Die Dauer der Heimselbstbehandlung sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

Eine weitergehende Heimselbstbehandlung kann nur nach Rücksprache mit dem Hämophiliezentrum in Betracht gezogen werden.

Es gibt keine klinische Erfahrung mit der Gabe einer einzelnen Dosis von 270 µg pro kg Körpergewicht bei älteren Patienten.

Schwere Blutungen

Als Richtwert wird eine initiale Dosierung von 90 µg pro kg Körpergewicht empfohlen. Diese kann auf dem Weg zur medizinischen Einrichtung verabreicht werden, in der der Patient gewöhnlich behandelt wird. Die nachfolgende Dosierung richtet sich nach Typ und Schweregrad der Blutung. Die Behandlungen sollten zu Beginn in Abständen von 2 Stunden erfolgen, bis sich eine klinische Besserung zeigt. Falls eine Fortführung der Therapie angezeigt ist, können die Behandlungsintervalle für 1 - 2 Tage auf 3 Stunden, anschließend dann sukzessive auf 4, 6, 8 oder 12 Stunden verlängert werden. Die Therapie einer schweren Blutung kann 2 - 3 Wochen betragen, falls klinisch angezeigt, auch länger.

Invasive Eingriffe/Chirurgie

Eine Initialdosis von 90 µg pro kg Körpergewicht sollte unmittelbar vor Beginn der Intervention erfolgen. Nach 2 Stunden sollte die Injektion mit gleicher Dosis wiederholt werden. Anschließend sollten die Behandlungsintervalle für die Dauer von 24 - 48 Stunden jeweils 2 - 3 Stunden betragen, abhängig von der Art des Eingriffs und dem klinischen Zustand des Patienten. Bei großen Operationen sollte die Therapie 6 - 7 Tage lang mit Behandlungsintervallen von 2 - 4 Stunden fortgesetzt werden. Danach können die Behandlungsintervalle für weitere 2 Wochen auf 6 - 8 Stunden verlängert werden. Bei Patienten, die sich großen chirurgischen Eingriffen unterziehen, kann die Therapiedauer bis zu 2 - 3 Wochen betragen, bis Wundheilung eingetreten ist.

Erworbene Hämophilie

Dosis und Behandlungsintervalle

NovoSeven sollte so früh wie möglich nach Beginn der Blutung gegeben werden. Die empfohlene Initialdosis von 90 µg pro kg Körpergewicht wird als intravenöse Bolusinjektion verabreicht. Falls erforderlich, können im Anschluss an die NovoSeven Initialdosis weitere Injektionen erfolgen. Die Dauer der Behandlung und das Intervall zwischen den Injektionen können in Abhängigkeit von der Schwere der Blutung, der invasiven Eingriffe oder der durchgeführten Operationen variieren. Das initiale Behandlungsintervall sollte 2 - 3 Stunden betragen. Sobald die Hämostase erreicht ist, kann das Behandlungsintervall sukzessive auf 4, 6, 8 oder 12 Stunden verlängert werden, solange eine Weiterbehandlung als indiziert betrachtet wird.

Faktor-VII-Mangel

Dosis, Dosierungsbereich und Behandlungsintervalle

Zur Behandlung von Blutungen und zur Prophylaxe von Blutungen bei invasiven und chirurgischen Eingriffen wird bei Erwachsenen und Kindern eine Dosis von 15 - 30 µg pro kg Körpergewicht alle 4 - 6 Stunden bis zum Erreichen einer Hämostase empfohlen. Dosis und Behandlungsintervalle müssen auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden.

Kinder und Jugendliche

Es wurden begrenzte klinische Erfahrungen bei der Langzeitprophylaxe bei der pädiatrischen Population unter 12 Jahren, mit einem schweren klinischen Phänotyp, erfasst (siehe Abschnitt 5.1).

Dosis und Behandlungsintervalle für die Prophylaxe müssen auf dem klinischen Ansprechen basieren und auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden.

Thrombasthenie Glanzmann

Dosis, Dosierungsbereich und Behandlungsintervalle

Zur Behandlung von Blutungen und zur Prophylaxe von Blutungen bei invasiven und chirurgischen Eingriffen wird eine Dosis von 90 µg (Dosierungsbereich von 80 - 120 µg) pro kg Körpergewicht alle 2 Stunden (1,5 - 2,5 Stunden) empfohlen. Zur Gewährleistung einer effektiven Hämostase sollten

mindestens drei Dosen verabreicht werden. Die empfohlene Art der Verabreichung ist die Bolusinjektion, da bei einer kontinuierlichen Infusion fehlende Wirksamkeit auftreten kann.

Bei nicht therapierefraktären Patienten sind Thrombozyten die Therapie der ersten Wahl bei Thrombasthenie Glanzmann.

Schwere postpartale Blutungen

Dosisbereich und Dosisintervall

Der empfohlene Dosisbereich für die Behandlung von Blutungen beträgt 60 – 90 µg pro kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Bolusinjektion. Der Höhepunkt der gerinnungsfördernden Wirkung ist nach 10 Minuten zu erwarten. Je nach dem klinischen Ansprechen des einzelnen Patienten kann eine zweite Dosis verabreicht werden.

Es wird empfohlen, dass bei unzureichender hämostatischer Reaktion eine zweite Dosis nach 30 Minuten verabreicht werden kann.

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Verabreichen Sie die Lösung als intravenöse Bolusinjektion über einen Zeitraum von 2 - 5 Minuten.

Überwachung der Therapie – Labortests

Es besteht keine Notwendigkeit für eine Labor-Überwachung der NovoSeven Therapie. Die Dosierung muss sich nach der Schwere der Blutung und nach dem klinischen Ansprechen auf die NovoSeven Gabe richten.

Nach der Verabreichung von rFVIIa wurden eine verkürzte Prothrombinzeit (PT) und eine verkürzte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) registriert. Allerdings wurde keine Korrelation zwischen PT und aPTT und der klinischen Wirksamkeit von rFVIIa nachgewiesen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Mäuse-, Hamster- oder Rindereiweiß.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei krankhaften Zuständen, bei denen zu erwarten ist, dass mehr Tissue Factor (Gewebethromboplastin) als unter normalen Umständen exprimiert wird, könnte in Verbindung mit einer NovoSeven Behandlung ein Risiko der Entwicklung von thrombotischen Ereignissen oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) bestehen.

Dies könnte Patienten einschließen, die an fortgeschrittener Atherosklerose, Quetschverletzungen, Sepsis oder DIC leiden. Wegen des Risikos thromboembolischer Komplikationen ist Vorsicht geboten bei Patienten mit vorangegangener koronarer Herzerkrankung, bei Patienten mit einer Lebererkrankung, bei Patienten nach operativen Eingriffen, bei Schwangeren, bei Frauen während der Geburt oder in der Nachgeburtphase (Wochenbett), bei Neugeborenen oder bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Ereignisse oder DIC. In jeder dieser Situationen ist der mögliche Nutzen von NovoSeven gegenüber dem Risiko dieser möglichen Komplikationen abzuwägen.

Bei schweren postpartalen Blutungen und in der Schwangerschaft sind die klinischen Bedingungen (Entbindung, schwere Blutungen, Transfusionen, DIC, chirurgische/invasive Eingriffe und Koagulopathie) bekannte Faktoren, die zum thromboembolischen Risiko und insbesondere zum venösen thromboembolischen Risiko verbunden mit der Verabreichung von NovoSeven beitragen (siehe Abschnitt 4.8).

Als rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa kann NovoSeven in geringen Mengen IgG von der Maus und vom Rind sowie andere Restproteine aus der Zellkultur (Serumproteine vom Hamster und vom Rind) enthalten. Aus diesem Grund besteht die geringe Möglichkeit, dass mit NovoSeven behandelte Patienten Überempfindlichkeiten gegen diese Proteine entwickeln. In diesen Fällen sollte eine intravenöse Gabe von Antihistaminika in Erwägung gezogen werden.

Falls allergische Reaktionen oder Reaktionen anaphylaktischer Art auftreten, muss die Gabe sofort abgebrochen werden. Im Falle eines Schocks ist die Standardtherapie für Schock anzuwenden. Patienten müssen über die frühen Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden. Der Patient sollte angewiesen werden, die Anwendung des Produktes sofort abzubrechen und seinen Arzt zu kontaktieren, falls solche Symptome auftreten.

Bei schweren Blutungen sollte NovoSeven vorzugsweise in Zentren verabreicht werden, in denen Erfahrungen in der Behandlung von hämophilen Patienten mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor VIII oder IX vorliegen. Falls dies nicht möglich ist, sollte eine Anwendung von NovoSeven in enger Zusammenarbeit mit einem Arzt erfolgen, der Erfahrung in der Behandlung von Hämophilen besitzt.

Falls die Blutung nicht zum Stillstand kommt, ist eine Behandlung in der Klinik zwingend erforderlich. Patienten bzw. das Pflegepersonal müssen den Arzt bzw. das Klinikpersonal so früh wie möglich über alle erfolgten Verabreichungen von NovoSeven informieren.

Patienten mit Faktor-VII-Mangel sollten hinsichtlich der Prothrombinzeit und der Faktor VII-Gerinnungsaktivität vor und nach der Verabreichung von NovoSeven überwacht werden. Im Fall, dass nach der Behandlung mit der empfohlenen Dosis die Faktor VIIa-Aktivität nicht den erwarteten Wert erreicht oder die Blutung nicht unter Kontrolle ist, sollte eine Antikörperbildung in Betracht gezogen und eine Untersuchung auf Antikörper durchgeführt werden. Bei Patienten mit FVII-Mangel, die NovoSeven während einer Operation erhielten, wurden Thrombosen gemeldet, allerdings ist das Risiko von Thrombosen bei Patienten mit Faktor-VII-Mangel, die mit NovoSeven behandelt werden, unbekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Natriumgehalt

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Risiko möglicher Interaktionen zwischen NovoSeven und Blutgerinnungsfaktor-Konzentraten ist unbekannt. Aktivierte oder nicht aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate sollten nicht gleichzeitig mit NovoSeven verabreicht werden.

Es wurde berichtet, dass Antifibrinolytika den Blutverlust bei Operationen von Hämophiliepatienten verringern. Dies gilt insbesondere bei orthopädischen Operationen und bei Operationen in Körperregionen mit hoher fibrinolytischer Aktivität, wie z. B. in der Mundhöhle. Antifibrinolytika werden auch eingesetzt, um den Blutverlust bei Frauen mit postpartalen Blutungen zu verringern. Es liegen jedoch nur begrenzte Erfahrungen bei der Verabreichung von Antifibrinolytika als Begleittherapie zu rFVIIa vor.

Basierend auf einer präklinischen Studie (siehe Abschnitt 5.3) wird die Kombination von rFVIIa und rFXIII nicht empfohlen. Es liegen keine klinischen Daten zur Wechselwirkung zwischen rFVIIa und rFXIII vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von NovoSeven während der Schwangerschaft vermieden werden. Daten zu einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften, während derer NovoSeven in den zugelassenen Indikationen angewendet wurde, zeigen keine schädigenden Wirkungen von rFVIIa auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/neugeborenen Kindes. Bisher sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen bezüglich Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob rFVIIa in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von rFVIIa mit der Milch ist bei Tieren nicht untersucht worden. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt/abgebrochen wird oder ob die Therapie mit NovoSeven fortgesetzt/abgebrochen wird, sollte der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der NovoSeven Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Daten aus präklinischen Studien als auch Daten nach Markteinführung zeigten keine Anzeichen, dass rFVIIa einen schädlichen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität hat.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind verringertes therapeutisches Ansprechen, Fieber, Hautausschlag, venöse thromboembolische Ereignisse, Pruritus und Urtikaria. Diese Nebenwirkungen werden gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 führt Nebenwirkungen auf, die während klinischer Studien und aus Spontanmeldungen (nach Markteinführung) gemeldet wurden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben. Die ausschließlich nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen (d. h. nicht in klinischen Studien) werden mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ angegeben.

Klinische Studien an 484 Patienten (mit 4297 Behandlungsepisoden) mit Hämophilie A und B, erworbener Hämophilie, Faktor-VII-Mangel und Thrombasthenie Glanzmann haben gezeigt, dass Nebenwirkungen häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sind. Da die Gesamtzahl der Behandlungsepisoden in klinischen Studien unter 10.000 liegt, ist die niedrigste mögliche Häufigkeit von Nebenwirkungen, die zugeordnet werden kann, selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Fieber und Hautausschlag (gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)) und die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen schließen venöse thromboembolische

Ereignisse (gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und arterielle thromboembolische Ereignisse (selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ein.

Die Häufigkeiten sowohl der schwerwiegenden als auch der nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen geordnet in der unten stehenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 1 Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Spontanmeldungen (nach Markteinführung)

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		<ul style="list-style-type: none"> - Disseminierte intravasale Gerinnung (siehe Abschnitt 4.4) - entsprechende Laborwerte inklusive erhöhte D-Dimer- und erniedrigte AT-Spiegel (siehe Abschnitt 4.4) - Koagulopathie 	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		<ul style="list-style-type: none"> - Übelkeit 	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<ul style="list-style-type: none"> - Verringertes therapeutisches Ansprechen* - Fieber 	<ul style="list-style-type: none"> - Reaktion an der Injektionsstelle einschließlich Schmerz an der Injektionsstelle 	
Erkrankungen des Immunsystems		<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensitivität (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaktische Reaktion
Untersuchungen		<ul style="list-style-type: none"> - Anstieg von Fibrinabbauprodukten - Anstieg der Werte für Alaninaminotransferase, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase und Prothrombin 	
Erkrankungen des Nervensystems		<ul style="list-style-type: none"> - Kopfschmerz 	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<ul style="list-style-type: none"> - Hautausschlag (einschließlich allergische Dermatitis und erythematöser Hautausschlag) - Pruritus und Urtikaria 		<ul style="list-style-type: none"> - Hautrötung - Angioödem

Gefäßerkrankungen	- Venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose, Thrombose an der i.v. Injektionsstelle, Lungenembolie, thromboembolische Ereignisse der Leber einschließlich Pfortaderthrombose, Nierenvenenthrombose, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis und intestinale Ischämie)	- Arterielle thromboembolische Ereignisse (Myokardinfarkt, Hirninfarkt, zerebrale Ischämie, zerebraler Arterienverschluss, zerebrovaskuläres Ereignis, arterielle Nierenthrombose, periphere Ischämie, periphere arterielle Thrombose und intestinale Ischämie) - Angina pectoris	- Intrakardialer Thrombus
-------------------	---	--	---------------------------

*Es wurden Fälle von mangelnder therapeutischer Wirksamkeit (verringertes therapeutisches Ansprechen) berichtet. Es ist wichtig, dass das NovoSeven Dosierungsschema mit der empfohlenen Dosierung laut Abschnitt 4.2 übereinstimmt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bildung inhibitorischer Antikörper

Seit Markteinführung gab es keine Berichte über inhibitorische Antikörper gegen NovoSeven oder FVII bei Patienten mit Hämophilie A oder B. Die Entwicklung inhibitorischer Antikörper gegen NovoSeven wurde nach Markteinführung in einer Anwendungsbeobachtung bei Patienten mit angeborenem FVII-Mangel gemeldet.

In klinischen Studien an Patienten mit Faktor-VII-Mangel ist die Bildung von Antikörpern gegen NovoSeven und FVII die einzige Nebenwirkung, die berichtet wurde (Häufigkeit: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)). Bei einigen Fällen zeigten die Antikörper *in vitro* eine Hemmwirkung. Bei diesen Patienten lagen Risikofaktoren vor, die zur Antikörperbildung beigetragen haben könnten, wie z. B. frühere Behandlung mit humanem Plasma und/oder aus Plasma stammendem Faktor VII, schwerwiegende Mutation des FVII-Gens und eine Überdosis von NovoSeven. Patienten mit Faktor-VII-Mangel, die mit NovoSeven behandelt werden, sollten auf Faktor VII-Antikörper überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Thromboembolische Ereignisse – arterielle und venöse

Wenn NovoSeven außerhalb der zugelassenen Indikationen bei Patienten angewendet wird, sind arterielle thromboembolische Ereignisse häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$). In einer Metaanalyse gesammelter Daten aus Placebo-kontrollierten Studien außerhalb derzeitig zugelassener Indikationen wurde ein höheres Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse aufgezeigt (siehe Tabelle: Gefäßerkrankungen) (5,6 % bei Patienten, die mit NovoSeven behandelt wurden, gegenüber 3 % bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden). Die Patientencharakteristika und damit die zugrunde liegenden Risikoprofile in diesen Studien waren unterschiedlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NovoSeven außerhalb der zugelassenen Indikationen ist nicht nachgewiesen; daher sollte NovoSeven außerhalb der zugelassenen Indikationen nicht angewendet werden.

Thromboembolische Ereignisse können zu Herzstillstand führen.

Andere spezielle Populationen

Patienten mit erworbener Hämophilie

Klinische Studien an 61 Patienten mit erworbener Hämophilie mit insgesamt 100 Behandlungsepisoden zeigten, dass bestimmte Nebenwirkungen häufiger berichtet wurden (1 % bezogen auf die Behandlungsepisoden): Arterielle thromboembolische Ereignisse (zerebraler Arterienverschluss, zerebrovaskuläres Ereignis), venöse thromboembolische Ereignisse (Lungenembolie und tiefe Venenthrombose), Angina pectoris, Übelkeit, Fieber, erythematöser Hautausschlag und Anstieg von Fibrinabbauprodukten.

Frauen mit schweren postpartalen Blutungen

In einer offenen randomisierten klinischen Studie wurden venöse thromboembolische Ereignisse bei 2 von 51 mit einer Einzeldosis NovoSeven (mediane Dosis 58 µg/kg) behandelten Patientinnen und bei keiner von 33 nicht mit NovoSeven behandelten Patientinnen gemeldet; arterielle thromboembolische Ereignisse wurden in keiner der beiden Gruppen gemeldet.

In 4 nicht-interventionellen Studien wurden venöse thromboembolische Ereignisse bei 3 von 358 (0,8 %) mit NovoSeven behandelten Patientinnen (medianer Dosisbereich 63-105 µg/kg) und arterielle thromboembolische Ereignisse bei 1 (0,3 %) mit NovoSeven behandelten Patientin berichtet.

Zu den bekannten Faktoren, die zum Thromboembolierisiko im Zusammenhang mit Schwangerschaft und schweren postpartalen Blutungen beitragen, siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosislimitierende Toxizitäten von NovoSeven sind nicht in klinischen Studien untersucht worden.

In 16 Jahren wurden vier Fälle von Überdosierung bei Hämophilie-Patienten berichtet. Die einzige Komplikation, die in Zusammenhang mit einer Überdosierung berichtet wurde, war eine geringfügige vorübergehende Erhöhung des Blutdrucks bei einem 16-jährigen Patienten, der 24 mg statt 5,5 mg rFVIIa erhalten hatte.

Es wurden keine Fälle von Überdosierung bei Patienten mit erworbener Hämophilie oder Thrombasthenie Glanzmann berichtet.

Bei Patienten mit Faktor-VII-Mangel, bei welchen eine Dosis von 15 - 30 µg/kg rFVIIa empfohlen wird, ging ein Fall von Überdosierung mit einem thrombotischen Ereignis (okzipitaler Schlaganfall) bei einem älteren männlichen Patienten (> 80 Jahre) einher, der mit dem 10- bis 20fachen der empfohlenen Dosis behandelt wurde. Des Weiteren war die Entwicklung von Antikörpern gegen NovoSeven und FVII bei einem Patienten mit Faktor-VII-Mangel im Zusammenhang mit einer Überdosierung aufgetreten.

Das Dosis-Regime sollte nicht absichtlich höher gewählt werden als die empfohlenen Dosierungen, da zu dem möglicherweise eingegangenen zusätzlichen Risiko keine Informationen vorliegen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutgerinnungsfaktoren, ATC Code: B02BD08

Wirkmechanismus

NovoSeven enthält rekombinanten aktivierten Blutgerinnungsfaktor VII. Der Wirkmechanismus schließt die Bindung von Faktor VIIa an freien Tissue Factor ein. Dieser Komplex aktiviert Faktor IX zu Faktor IXa und Faktor X zu Faktor Xa, was zur initialen Umwandlung geringer Mengen von Prothrombin zu Thrombin führt. Thrombin führt zur Aktivierung von Thrombozyten und der Faktoren V und VIII an der Verletzungsstelle und über die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin zur Bildung eines blutungsstillenden Fibringerinnsels. Pharmakologische Dosen von NovoSeven aktivieren Faktor X direkt auf der Oberfläche der aktivierten Thrombozyten an der Verletzungsstelle unabhängig von Tissue Factor. Das führt zur Umwandlung von Prothrombin zu großen Mengen von Thrombin unabhängig von Tissue Factor.

Pharmakodynamische Wirkungen

Der pharmakodynamische Effekt von Faktor VIIa führt zu einer erhöhten lokalen Bildung von Faktor Xa, Thrombin und Fibrin.

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Gerinnungsaktivität nach Verabreichung von NovoSeven betrug bei gesunden Probanden und Patienten mit Hämophilie etwa 10 Minuten.

Bei Patienten, die durch ihre Grunderkrankung bereits für die Entwicklung einer DIC prädisponiert sind, kann ein theoretisches Risiko für die Entwicklung einer systemischen Gerinnungsaktivierung nicht völlig ausgeschlossen werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Angeborener Faktor-VII-Mangel

In einer Anwendungsbeobachtung (F7HAEM-3578) bei Patienten mit angeborenem FVII-Mangel betrug die mittlere Dosis für die Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei 22 pädiatrischen Patienten (unter 12 Jahren) mit Faktor-VII-Mangel und einem schweren klinischen Phänotyp 30 µg/kg (Dosierungsbereich 17 µg/kg bis 200 µg/kg; die am häufigsten verabreichte Dosis betrug 30 µg/kg bei 10 Patienten) mit einem mittleren Dosisintervall von 3 Dosen pro Woche (Dosisintervallbereich 1 bis 7; das am häufigsten gemeldete Dosisintervall betrug 3 pro Woche bei 13 Patienten).

In derselben Anwendungsbeobachtung traten bei 3 von 91 Patienten mit chirurgischen Eingriffen thromboembolische Ereignisse auf.

Thrombasthenie Glanzmann

Eine Anwendungsbeobachtung (F7HAEM-3521) umfasste 133 Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann, die mit NovoSeven behandelt wurden. Die mittlere Dosis pro Injektion zur Behandlung von 333 Blutungsepisoden betrug 90 µg/kg (Bereich 28 bis 450 µg/kg). NovoSeven wurde bei 157 chirurgischen Eingriffen angewendet, mit einer mittleren Dosis von 92 µg/kg (bis zu 270 µg/kg). Die Behandlung mit NovoSeven, allein oder in Kombination mit Antifibrinolytika und/oder Thrombozyten, wurde als wirksam definiert, wenn die Blutung für mindestens 6 Stunden gestoppt wurde. Die Wirksamkeitsraten waren 81 % bzw. 82 % bei Patienten mit einem positiven oder negativen Refraktärzustand auf Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten und 77% bzw. 85% bei Patienten, die positiv oder negativ auf Antikörper gegen Thrombozyten getestet wurden. Ein positiver Status deutet auf wenigstens einen positiven Test bei irgendeinem Aufenthalt im Krankenhaus hin.

Schwere postpartale Blutungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von NovoSeven wurde bei 84 Frauen mit schweren postpartalen Blutungen in einer multizentrischen, offenen klinischen Studie untersucht. Die Patientinnen wurden entweder zu einer Behandlung mit einer Einzeldosis von 60 µg/kg NovoSeven (zusätzlich zur Standardbehandlung; N=42) oder zu einer Behandlung mit der Referenztherapie (Standardbehandlung allein; N=42) randomisiert, nachdem ein Uterotonikum (Sulproston) versagt hatte. Die Behandlungsgruppen waren in Bezug auf demografische Merkmale und die Behandlung der postpartalen Blutungen vor der Randomisierung gut ausgewogen. Fibrinogen und Tranexamsäure gehörten zur Standardbehandlung. Informationen über die Verwendung von Fibrinogen/Tranexamsäure lagen von etwa 57 % der Patientinnen in der NovoSeven Gruppe und von 43 % der Patientinnen in der Referenzgruppe vor. Davon erhielten etwa 40 % der Patientinnen in beiden Gruppen Fibrinogen und/oder Tranexamsäure. Die Blutung galt als gestoppt (d. h. als Behandlungserfolg), wenn der geschätzte Blutfluss innerhalb von 30 Minuten nach der Randomisierung auf weniger als 50 ml pro 10 Minuten zurückging. Bei unkontrollierten oder hartnäckigen Blutungen wurden invasive Verfahren in Betracht gezogen.

In der primären Analyse hatten weniger Frauen in der NovoSeven Gruppe (21 gegenüber 35) mindestens einen Embolisations- und/oder Ligatureingriff als in der Referenzgruppe, was einer statistisch signifikanten relativen Risikoreduktion von 40 % für die NovoSeven Gruppe im Vergleich zur Referenzgruppe entspricht (relatives Risiko = 0,60 (95 % Konfidenzintervall: 0,43 - 0,84, p=0,0012)).

In der Referenzgruppe erhielten 8 der 42 Patientinnen zu einem späten Zeitpunkt versuchsweise NovoSeven als Härtefallbehandlung, um eine Notfall-Hysterektomie zu vermeiden, was in 2 Fällen erfolgreich war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gesunde Probanden

Verteilung, Elimination und Linearität

Die Pharmakokinetik von rFVIIa wurde unter Verwendung des Faktor VII-Clotting-Assays an 35 gesunden kaukasischen und japanischen Probanden in einer Dosisfindungs-Studie untersucht. Die Probanden wurden nach Geschlecht und ethnischer Gruppe stratifiziert und mit 40, 80 und 160 µg rFVIIa pro kg Körpergewicht (jeweils 3 Dosen) und/oder Placebo behandelt. Die Pharmakokinetiken waren bei unterschiedlichem Geschlecht und ethnischer Gruppe vergleichbar.

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State betrug zwischen 130 und 165 ml/kg, die Mittelwerte der Clearance 33,3 bis 37,2 ml/h × kg.

Die mittlere terminale Halbwertszeit betrug zwischen 3,9 und 6,0 Stunden.

Die pharmakokinetischen Profile zeigten Dosisproportionalität.

Hämophilie A und B mit Hemmkörpern

Verteilung, Elimination und Linearität

Die Pharmakokinetik von rFVIIa wurde unter Verwendung des Faktor VIIa-Assays bei 12 pädiatrischen (2 – 12 Jahre) und 5 erwachsenen Patienten ohne akute Blutung untersucht.

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State betrug 196 ml/kg bei pädiatrischen Patienten verglichen mit 159 ml/kg bei Erwachsenen.

Die mittlere Clearance bei pädiatrischen Patienten war etwa 50 % höher als bei erwachsenen Patienten (78 verglichen mit 53 ml/h × kg), wogegen in beiden Gruppen eine mittlere terminale Halbwertszeit von 2,3 Stunden bestimmt wurde. Die Clearance scheint mit dem Alter zusammenzuhängen, daher kann bei jüngeren Patienten die Clearance um mehr als 50 % höher liegen.

Für die untersuchten Dosen von 90 und 180 µg pro kg Körpergewicht wurde Dosisproportionalität bei Kindern nachgewiesen. Dies stimmt mit früheren Ergebnissen zu niedrigeren Dosen (17,5 – 70 µg/kg rFVIIa) überein.

Faktor-VII-Mangel

Verteilung und Elimination

Die Pharmakokinetik bei rFVIIa Einzeldosen von 15 µg und 30 µg pro kg Körpergewicht zeigte keinen signifikanten Unterschied der beiden verwendeten Dosen im Hinblick auf dosisunabhängige Parameter:

Verteilungsvolumen im Steady-State (280 – 290 ml/kg), Halbwertszeit (2,82 – 3,11 h), Ganzkörper-Clearance (70,8 – 79,1 ml/h × kg) und mittlere Verweildauer (3,75 – 3,80 h).

Die mittlere *in vivo* recovery betrug ungefähr 20 %.

Thrombasthenie Glanzmann

Die Pharmakokinetik von NovoSeven bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann wurde noch nicht untersucht; es werden jedoch ähnliche pharmakokinetische Werte wie bei Patienten mit Hämophilie A und B erwartet.

Schwere postpartale Blutungen

Die Pharmakokinetik von NovoSeven bei Patientinnen mit schweren postpartalen Blutungen ist nicht untersucht worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alle Ergebnisse der präklinischen Sicherheitsuntersuchungen sind auf die pharmakologischen Effekte von rFVIIa zurückzuführen.

Eine mögliche synergistische Wirkung der kombinierten Behandlung mit rFXIII und rFVIIa, untersucht in einem kardiovaskulären Modell bei Cynomolgus-Affen, führte bei einer geringeren Dosiskonzentration als bei der Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe zu übermäßigen pharmakologischen Effekten (Thrombose und Tod).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Natriumchlorid

Calciumchlorid-Dihydrat

N-Glycylglycin

Polysorbat 80

Mannitol (Ph. Eur.)

Saccharose

Methionin

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)

Lösungsmittel

Histidin

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

NovoSeven darf nicht mit Infusionslösungen gemischt oder in einer Tropfinfusion verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit des Fertigprodukts ist 3 Jahre bei Lagerung unter 25 °C.

In der Durchstechflasche

Es konnte nachgewiesen werden, dass NovoSeven nach der Rekonstitution physikalisch und chemisch stabil bleibt, wenn es 6 Stunden bei 25 °C oder 24 Stunden bei 5 °C aufbewahrt wird.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verbraucht werden. Wird es nicht sofort verbraucht, liegen die Aufbewahrungszeit und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen eine Aufbewahrung für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen stattgefunden. Die rekonstituierte Lösung sollte in der Durchstechflasche aufbewahrt werden.

In der Spritze (50 ml Polypropylen) nur im Krankenhaus

Die Rekonstitution muss unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen durch entsprechend geschultes Personal durchgeführt werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass NovoSeven unter diesen Umständen physikalisch und chemisch für 24 Stunden bei 25 °C stabil bleibt, wenn es in einer 50 ml Spritze (Polypropylen) aufbewahrt wird. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und die Aufbewahrungszeit während der Anwendung darf die oben angegebene nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Pulver und Lösungsmittel nicht über 25 °C lagern.
- Pulver und Lösungsmittel vor Licht geschützt lagern.
- Nicht einfrieren.
- Zu den Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das NovoSeven Lösungsmittel wird in einer Fertigspritze geliefert. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsarten in den Verkehr gebracht.

Die NovoSeven 1 mg (50 kIE)/NovoSeven 2 mg (100 kIE) Packung enthält

- 1 Durchstechflasche (2 ml) mit weißem Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
- 1 Fertigspritze (3 ml) mit Lösungsmittel zur Rekonstitution
- 1 Kolbenstange
- 1 Durchstechflaschen-Adapter mit einem integrierten Partikelfilter mit einer Porengröße von 25 Mikrometer.

Die NovoSeven 5 mg (250 kIE)/NovoSeven 8 mg (400 kIE) Packung enthält

- 1 Durchstechflasche (12 ml) mit weißem Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
- 1 Fertigspritze (10 ml) mit Lösungsmittel zur Rekonstitution
- 1 Kolbenstange
- 1 Durchstechflaschen-Adapter mit einem integrierten Partikelfilter mit einer Porengröße von 25 Mikrometer.

Durchstechflasche: Durchstechflasche aus Typ 1 Glas, die mit einem Stopfen aus Chlorobutylgummi verschlossen und durch eine Verschlusskappe aus Aluminium gesichert ist. Die geschlossene Durchstechflasche ist mit einem Sicherheits-Schnappdeckel aus Polypropylen verschlossen.

Fertigspritze: Zylinder aus Typ 1 Glas mit einem Kolbenstopp aus Polypropylen und einem Kolben aus Bromobutylgummi. Die Spritzenkappe besteht aus Bromobutylgummi und einem Sicherheits-Siegel aus Polypropylen.

Kolbenstange: hergestellt aus Polypropylen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das NovoSeven Lösungsmittel wird in einer Fertigspritze geliefert. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsarten in den Verkehr gebracht. Die Handhabung ist im Folgenden beschrieben.

Pulver in einer Durchstechflasche und Lösungsmittel in einer Fertigspritze:

Auf eine aseptische Handhabung ist zu achten!

Rekonstitution

- Die NovoSeven Pulver-Durchstechflasche und die Fertigspritze mit Lösungsmittel sollten zum Zeitpunkt der Rekonstitution Raumtemperatur haben. Entfernen Sie die Plastikkappe von der Durchstechflasche. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Plastikkappe locker ist oder fehlt. Wischen Sie mit einem sterilen Alkoholtupfer über den Gummistopfen der Durchstechflasche und lassen Sie ihn vor der Verwendung für einige Sekunden trocknen. Berühren Sie den Gummistopfen nach dem Wischen nicht mehr.
- Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht aus der Schutzkappe. Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist. Drehen Sie die Schutzkappe um und rasten Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf der Durchstechflasche ein. Drücken Sie die Schutzkappe leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.
- Schrauben Sie die Kolbenstange im Uhrzeigersinn in den Kolben innerhalb der Fertigspritze, bis ein Widerstand fühlbar ist. Entfernen Sie die Spritzenkappe von der Fertigspritze, indem Sie sie nach unten biegen, bis die Perforation bricht. Berühren Sie nicht die Spritzenkappe unter der Spritzenkappe. Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn die Spritzenkappe locker ist oder fehlt.
- Schrauben Sie die Fertigspritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist. Halten Sie die Fertigspritze leicht schräg, die Durchstechflasche nach unten gerichtet. Drücken Sie die Kolbenstange herunter, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche zu injizieren. Halten Sie die Kolbenstange weiterhin heruntergedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zum Aufschäumen führt.

Wenn Sie eine größere Dosis benötigen, wiederholen Sie das Verfahren mit zusätzlichen Durchstechflaschen, Fertigspritzen und Durchstechflaschen-Adaptoren.

Die rekonstituierte NovoSeven Lösung ist farblos und sollte vor Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden.

Es wird empfohlen, NovoSeven sofort nach Rekonstitution zu verabreichen. Zu den Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Verabreichung

- Halten Sie die Kolbenstange weiterhin vollständig hineingedrückt. Drehen Sie die Spritze mit der Durchstechflasche auf den Kopf. Hören Sie auf, die Kolbenstange zu drücken und lassen Sie sie sich von alleine zurückbewegen, während die rekonstituierte Lösung die Spritze füllt. Ziehen

Sie die Kolbenstange leicht nach unten, um die rekonstituierte Lösung in die Spritze aufzuziehen.

- Tippen Sie leicht an die Spritze, während Sie die Durchstechflasche auf den Kopf gedreht halten, um jegliche Luftblasen an die Oberfläche aufsteigen zu lassen. Drücken Sie langsam die Kolbenstange, bis alle Luftblasen verschwunden sind.

Falls Sie nicht die gesamte Dosis benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen.

- Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit der Durchstechflasche ab.
- NovoSeven ist nun fertig für die Injektion. Suchen Sie eine geeignete Injektionsstelle und injizieren Sie NovoSeven langsam über einen Zeitraum von 2 – 5 Minuten in eine Vene, ohne die Nadel aus der Injektionsstelle zu entfernen.

Entsorgen Sie die benutzten Materialien ordnungsgemäß. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Verfahren für die Zusammenführung des Inhalts mehrerer Durchstechflaschen nur für die Verwendung im Krankenhaus:

Bei *in vitro* Studien wurde die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung für 24 Stunden bei 25 °C in einer 50 ml Spritze (Polypropylen) nachgewiesen. Die Kompatibilität mit dem Produkt wurde für das System bestehend aus einer 50 ml Spritze (Polypropylen), einem 2 m Infusionsschlauch (Polyethylen) und Inline-Filtern mit einer Porengröße im Bereich von 0,2 bis 5 Mikrometer gezeigt.

Zusammenführung des Inhalts mehrerer Durchstechflaschen (Verwendung nur im Krankenhaus):

- Alle Schritte sollten unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen durch entsprechend geschultes Personal durchgeführt werden.
- Wenn es nicht wie empfohlen rekonstituiert, zusammengeführt oder verwendet wurde, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.
- Stellen Sie sicher, dass ein Durchstechflaschenadapter verwendet wird.
- Rekonstituieren Sie das Produkt wie oben unter *Rekonstitution* beschrieben. Schrauben Sie die leere Spritze vom Durchstechflaschenadapter ab und stellen Sie sicher, dass der Durchstechflaschenadapter auf der Durchstechflasche befestigt wird, die das rekonstituierte Produkt enthält.
- Wiederholen Sie das Verfahren mit der entsprechenden Anzahl an zusätzlichen Durchstechflaschen, Fertigspritzen und Durchstechflaschen-Adaptoren.
- Ziehen Sie etwa 5 ml sterile Luft in die 50 ml Spritze (Polypropylen) auf. Schrauben Sie die Spritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist. Halten Sie die Spritze leicht schräg, mit der Durchstechflasche nach unten gerichtet. Drücken Sie behutsam die Kolbenstange, um ein wenig Luft in die Durchstechflasche zu injizieren. Drehen Sie die Spritze mit der Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie den Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze auf.
- Wiederholen Sie das oben genannte Verfahren mit den verbleibenden Durchstechflaschen mit rekonstituiertem Produkt, um das gewünschte Volumen in der Spritze zu erhalten.
- Für die Verabreichung muss ein Inline-Filter mit einer Porengröße im Bereich von 0,2 bis 5 Mikrometer bereitgestellt werden. Stellen Sie sicher, dass die Spritze, der Infusionsschlauch und der Inline-Filter vor der Anwendung vorbereitet und frei von Luft sind.
- Die Spritze mit dem entsprechend rekonstituierten Produkt ist nun bereit für die Verabreichung in einer CE-gekennzeichneten Infusionspumpe (in die eine 50 ml Spritze passt).
- Die Infusionspumpe darf nur von geschultem Krankenhauspersonal bedient werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSUR)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NovoSeven 1 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Eptacog alfa (aktiviert)

2. WIRKSTOFF

Eptacog alfa (aktiviert) 1 mg/Durchstechflasche (50 kIE/Durchstechflasche), 1 mg/ml nach Rekonstitution

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, N-Glycylglycin, Polysorbat 80, Mannitol (Ph. Eur.), Saccharose, Methionin, Histidin, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Jede Packung enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel mit einer separaten Kolbenstange
1 Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung. Zur Einzeldosis-Verabreichung.
Die Injektion sollte vorzugsweise unmittelbar nach Herstellung der Injektionslösung erfolgen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Nicht einfrieren.
Vor Licht geschützt lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/96/006/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoSeven 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett für Pulver Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

NovoSeven 1 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Eptacog alfa (aktiviert)
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Einzeldosis-Injektion.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 mg

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett für Fertigspritze mit Lösungsmittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für NovoSeven

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NovoSeven 2 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Eptacog alfa (aktiviert)

2. WIRKSTOFF

Eptacog alfa (aktiviert) 2 mg/Durchstechflasche (100 kIE/Durchstechflasche), 1 mg/ml nach Rekonstitution

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, N-Glycylglycin, Polysorbat 80, Mannitol (Ph. Eur.), Saccharose, Methionin, Histidin, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Jede Packung enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel mit einer separaten Kolbenstange
1 Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung. Zur Einzeldosis-Verabreichung.
Die Injektion sollte vorzugsweise unmittelbar nach Herstellung der Injektionslösung erfolgen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Nicht einfrieren.
Vor Licht geschützt lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/96/006/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoSeven 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett für Pulver Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

NovoSeven 2 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Eptacog alfa (aktiviert)
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Einzeldosis-Injektion.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 mg

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett für Fertigspritze mit Lösungsmittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für NovoSeven

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NovoSeven 5 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Eptacog alfa (aktiviert)

2. WIRKSTOFF

Eptacog alfa (aktiviert) 5 mg/Durchstechflasche (250 kIE/Durchstechflasche), 1 mg/ml nach Rekonstitution

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, N-Glycylglycin, Polysorbat 80, Mannitol (Ph. Eur.), Saccharose, Methionin, Histidin, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Jede Packung enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel mit einer separaten Kolbenstange
1 Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung. Zur Einzeldosis-Verabreichung.
Die Injektion sollte vorzugsweise unmittelbar nach Herstellung der Injektionslösung erfolgen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Nicht einfrieren.
Vor Licht geschützt lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/96/006/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoSeven 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett für Pulver Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

NovoSeven 5 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Eptacog alfa (aktiviert)
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Einzeldosis-Injektion.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 mg

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett für Fertigspritze mit Lösungsmittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für NovoSeven

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NovoSeven 8 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Eptacog alfa (aktiviert)

2. WIRKSTOFF

Eptacog alfa (aktiviert) 8 mg/Durchstechflasche (400 kIE/Durchstechflasche), 1 mg/ml nach Rekonstitution

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, N-Glycylglycin, Polysorbat 80, Mannitol (Ph. Eur.), Saccharose, Methionin, Histidin, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Jede Packung enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Fertigspritze mit Lösungsmittel mit einer separaten Kolbenstange
1 Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung. Zur Einzeldosis-Verabreichung.
Die Injektion sollte vorzugsweise unmittelbar nach Herstellung der Injektionslösung erfolgen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
Nicht einfrieren.
Vor Licht geschützt lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/96/006/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NovoSeven 8 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett für Pulver Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

NovoSeven 8 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Eptacog alfa (aktiviert)
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Einzeldosis-Injektion.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8 mg

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett für Fertigspritze mit Lösungsmittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für NovoSeven

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8 ml

6. WEITERE ANGABEN

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

NovoSeven 1 mg (50 kIE) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoSeven 2 mg (100 kIE) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoSeven 5 mg (250 kIE) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoSeven 8 mg (400 kIE) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eptacog alfa (aktiviert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Injektion begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist NovoSeven und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NovoSeven beachten?
3. Wie ist NovoSeven anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NovoSeven aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Umseitig: Gebrauchsanweisung NovoSeven

1. Was ist NovoSeven und wofür wird es angewendet?

NovoSeven ist ein Blutgerinnungsfaktor. Es bewirkt eine Blutgerinnung an der Blutungsstelle, wenn die körpereigenen Gerinnungsfaktoren versagen.

NovoSeven wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und zur Prophylaxe schwerer Blutungen nach Operationen oder anderen bedeutenden Eingriffen. Die frühe Behandlung mit NovoSeven reduziert die Stärke und die Dauer Ihrer Blutung. Es wirkt bei allen Arten von Blutungen, einschließlich Gelenkblutungen. Dies reduziert die Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten und die Tage der Abwesenheit von Arbeitsplatz und Schule.

Es wird bei bestimmten Gruppen von Menschen angewendet:

- wenn Sie eine *angeborene Hämophilie* haben und nicht normal auf die Behandlung mit den Faktoren VIII oder IX ansprechen.
- wenn Sie eine *erworbene Hämophilie* haben.
- wenn Sie *Faktor-VII-Mangel* haben.
- wenn Sie *Thrombasthenie Glanzmann* (eine Blutgerinnungsstörung) haben und Ihr Zustand nicht effektiv mit Thrombozytenkonzentraten behandelt werden kann oder wenn Thrombozyten nicht leicht verfügbar sind.

NovoSeven kann Ihnen auch von einem Arzt zur Behandlung starker Blutungen nach der Geburt Ihres Kindes verabreicht werden, selbst wenn Sie keine Blutgerinnungsstörung haben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NovoSeven beachten?

NovoSeven darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eptacog alfa (Wirkstoff von NovoSeven) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
 - wenn Sie allergisch gegen Mäuse-, Hamster- oder Rindereiweiß (wie z. B. Kuhmilch) sind.
- Falls eine dieser Bedingungen auf Sie zutrifft, wenden Sie NovoSeven nicht an. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Anwendung mit NovoSeven, wenn Sie:

- erst vor kurzer Zeit operiert wurden
 - erst vor kurzer Zeit eine Quetschverletzung erlitten haben
 - krankheitsbedingt verengte Arterien haben (Arteriosklerose)
 - ein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel haben (Thrombose)
 - eine ernste Lebererkrankung haben
 - eine Blutvergiftung haben
 - wenn Sie zur *disseminierten intravasalen Gerinnung* (DIC, eine Erkrankung, bei der überall im Blutkreislauf Blutgerinnsel entstehen) neigen, müssen Sie aufmerksam überwacht werden.
- Wenn eine dieser Bedingungen auf Sie zutrifft, müssen Sie vor der Injektion Ihren Arzt verständigen.

Anwendung von NovoSeven zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Wenden Sie NovoSeven nicht zeitgleich mit *Prothrombinkomplex-Konzentraten* oder rFXIII an. Sie sollten vor der Anwendung von NovoSeven mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie auch Produkte mit Faktor VIII oder Faktor IX anwenden.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von NovoSeven zusammen mit *antifibrinolytische Arzneimittel* genannten Arzneimitteln (wie z. B. Aminocapronsäure oder Tranexamsäure), welche ebenfalls angewendet werden, um Blutungen zum Stillstand zu bringen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie NovoSeven zusammen mit diesen Arzneimitteln anwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung von NovoSeven Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es gibt keine Studien bezüglich der Auswirkung von NovoSeven auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es gibt jedoch keinen medizinischen Grund für die Annahme, dass es Ihre Fähigkeit beeinträchtigen könnte.

NovoSeven enthält Natrium

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist NovoSeven anzuwenden?

Das NovoSeven Pulver muss mit seinem Lösungsmittel rekonstituiert und intravenös injiziert werden. Detaillierte Anwendungshinweise finden Sie umseitig.

Wenn Sie sich selbst behandeln:

Beginnen Sie die Behandlung einer Blutung so früh wie möglich, idealerweise innerhalb von 2 Stunden.

- In Fällen einer leichten oder mittelschweren Blutung sollten Sie sich so früh wie möglich selbst behandeln, idealerweise zu Hause.
- Im Falle einer schweren Blutung sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren. Ernsthaftige Blutungen werden gewöhnlich im Krankenhaus behandelt und auf dem Weg dahin können Sie sich Ihre erste NovoSeven Dosis selbst geben.

Die Dauer der Selbstbehandlung sollte 24 Stunden nicht überschreiten, ohne den Arzt zu konsultieren.

- Jede NovoSeven Anwendung sollten Sie so früh wie möglich Ihrem Arzt oder Krankenhaus mitteilen.
- Falls die Blutung nicht innerhalb von 24 Stunden zum Stillstand kommt, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt. Gewöhnlich werden Sie eine Behandlung in einer Klinik benötigen.

Dosierung

Die erste Dosis sollte so früh wie möglich nach Beginn der Blutung verabreicht werden. Fragen Sie Ihren Arzt bezüglich des Dosierungsschemas und der Behandlungsdauer.

Die erforderliche Dosis wird auf der Grundlage Ihres Körpergewichts, Ihres Gesundheitszustands und der Art Ihrer Blutung durch Ihren Arzt ermittelt. Um die besten Ergebnisse zu erzielen, halten Sie sich gewissenhaft an die verschriebene Dosis. Die Dosis kann von Ihrem Arzt geändert werden.

Wenn Sie Hämophilie haben:

Die übliche Dosis liegt bei 90 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht; Sie können die Injektion bis zum Stillstand der Blutung alle 2 – 3 Stunden wiederholen.

Ihr Arzt kann eine Einzeldosis von 270 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht empfehlen. Es gibt keine klinische Erfahrung mit der Anwendung dieser Einzeldosis bei Menschen über 65 Jahren.

Wenn Sie Faktor-VII-Mangel haben:

Die übliche Dosis für jede Injektion liegt zwischen 15 und 30 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht.

Wenn Sie Thrombasthenie Glanzmann haben:

Die übliche Dosis für jede Injektion liegt bei 90 Mikrogramm (Dosierungsbereich von 80 bis 120 Mikrogramm) pro Kilogramm Körpergewicht.

Wenn Sie eine größere Menge von NovoSeven injiziert haben, als Sie sollten

Falls Sie zu viel NovoSeven injiziert haben, müssen Sie sofort Ihren Arzt verständigen.

Wenn Sie eine Injektion von NovoSeven vergessen haben

Sollten Sie einmal vergessen haben, NovoSeven zu injizieren, oder beabsichtigen, die Behandlung zu beenden, müssen Sie sofort Ihren Arzt verständigen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Selten (*können bis zu 1 von 1.000 Behandlungsepisoden betreffen*)

- Allergische, hypersensitive oder anaphylaktische Reaktionen. Die Anzeichen können sein: Hautausschlag, Juckreiz, Hautrötung und Nesselsucht; Schnaufen oder Atembeschwerden; Schwäche- oder Schwindelgefühl; und starke Schwellungen der Lippen oder des Rachens oder an der Injektionsstelle.
- Blutgerinnsel in den Arterien im Herzen (was zu einem Herzinfarkt oder Angina pectoris führen könnte), im Gehirn (was zu einem Schlaganfall führen könnte) oder im Darm und den Nieren.

Die Anzeichen können sein: starke Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Verwirrung, Sprach- oder Bewegungsstörungen (Lähmung) oder Unterleibsschmerzen.

Gelegentlich (*können bis zu 1 von 100 Behandlungsepisoden betreffen*)

- Blutgerinnsel in den Venen der Lungen, Beine, Leber, Nieren oder an der Injektionsstelle. Die Anzeichen können Atembeschwerden, gerötete und schmerzhafte Schwellungen der Beine und Unterleibsschmerzen sein.
 - Fehlende Wirkung oder verringertes Ansprechen auf die Behandlung.
- Wenn Sie irgendeine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, rufen Sie sofort ärztliche Hilfe. Sagen Sie, dass Sie NovoSeven angewendet haben.

Falls bei Ihnen früher bereits allergische Reaktionen aufgetreten sind, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, da Sie gegebenenfalls aufmerksamer überwacht werden müssen. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle von Blutgerinnseln hatten die Patienten eine Veranlagung für Blutgerinnungsstörungen.

Weitere seltene Nebenwirkungen

(*können bis zu 1 von 1.000 Behandlungsepisoden betreffen*)

- Nausea (Übelkeit)
- Kopfschmerz
- Veränderungen bei einigen Leber- und Blutuntersuchungen.

Weitere gelegentliche Nebenwirkungen

(*können bis zu 1 von 100 Behandlungsepisoden betreffen*)

- Allergische Hautreaktionen einschließlich Ausschlag, Juckreiz und Nesselsucht
- Fieber.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist NovoSeven aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Pulver und Lösungsmittel nicht über 25 °C lagern.
- Pulver und Lösungsmittel vor Licht geschützt lagern.
- Nicht einfrieren.
- Verwenden Sie NovoSeven sofort nach dem Mischen des Pulvers mit dem Lösungsmittel, um eine Infektion zu vermeiden. Wenn Sie es, nachdem es angemischt wurde, nicht sofort verwenden können, sollten Sie es in der Durchstechflasche mit dem noch angesetzten Durchstechflaschen-Adapter und der noch angesetzten Spritze im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C für nicht länger als 24 Stunden aufbewahren. Frieren Sie die angemischte NovoSeven Lösung nicht ein und bewahren Sie sie vor Licht geschützt auf. Bewahren Sie die Lösung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes oder Ihres medizinischen Fachpersonals auf.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was NovoSeven enthält

- Der Wirkstoff ist: Eptacog alfa (aktiviert) (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa).
- Die sonstigen Bestandteile des Pulvers sind: Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, N-Glycylglycin, Polysorbat 80, Mannitol (Ph. Eur.), Saccharose, Methionin, Salzsäure, Natriumhydroxid. Die Bestandteile des Lösungsmittels sind Histidin, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Das Pulver zur Herstellung der Injektionslösung enthält: 1 mg/Durchstechflasche (entspricht 50 kIE/Durchstechflasche), 2 mg/Durchstechflasche (entspricht 100 kIE/Durchstechflasche), 5 mg/Durchstechflasche (entspricht 250 kIE/Durchstechflasche) oder 8 mg/Durchstechflasche (entspricht 400 kIE/Durchstechflasche).

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 1 mg Eptacog alfa (aktiviert).
1 kIE entspricht 1.000 IE (Internationale Einheiten).

Wie NovoSeven aussieht und Inhalt der Packung

Die Pulver-Durchstechflasche enthält weißes Pulver und die Fertigspritze enthält eine klare farblose Lösung. Die rekonstituierte Lösung ist farblos. Verwenden Sie die rekonstituierte Lösung nicht, falls Sie in dieser Partikel bemerken oder diese verfärbt ist.

Jede NovoSeven Packung enthält:

- 1 Durchstechflasche mit weißem Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
- 1 Durchstechflaschen-Adapter
- 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel zur Rekonstitution
- 1 Kolbenstange

Packungsgrößen: 1 mg (50 kIE), 2 mg (100 kIE), 5 mg (250 kIE) und 8 mg (400 kIE).
Die Packungsgröße finden Sie auf der Außenseite der Verpackung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsanweisung NovoSeven

LESEN SIE DIESE GEBRAUCHSANWEISUNG SORGFÄLTIG VOR DER ANWENDUNG VON NOVOSEVEN

NovoSeven wird als Pulver geliefert. Vor der Injektion (Anwendung) muss es mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert werden. Das Lösungsmittel ist eine Histidin-Lösung. Das rekonstituierte NovoSeven muss in Ihre Vene injiziert werden (intravenöse Injektion). Das Zubehör in dieser Packung wurde entwickelt, um NovoSeven zu rekonstituieren und zu injizieren.

Außerdem werden Sie ein Injektionszubehör (Schlauch und Butterfly-Kanüle), sterile Alkoholtupfer, Mullkompressen und Pflaster benötigen. Dieses Zubehör ist in der NovoSeven Packung nicht enthalten.

Wenden Sie das Zubehör nicht ohne sachgerechtes Training durch Ihren Arzt oder Ihr medizinisches Fachpersonal an.

Waschen Sie stets Ihre Hände und vergewissern Sie sich, dass Ihre Umgebung sauber ist.

Wenn Sie Medikamente zubereiten und direkt in eine Vene injizieren, ist es wichtig **eine saubere und keimfreie (aseptische) Arbeitsweise anzuwenden**. Eine falsche Arbeitsweise kann Keime einbringen, die das Blut infizieren können.

Öffnen Sie das Zubehör erst, wenn Sie bereit sind dieses anzuwenden.

Verwenden Sie das Zubehör nicht mehr, wenn es fallengelassen wurde oder wenn es beschädigt ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.

Verwenden Sie das Zubehör nicht, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung. Das Verfalldatum ist nach „verw. bis“ auf den Umkarton, die Durchstechflasche, den Durchstechflaschen-Adapter und die Fertigspritze gedruckt.

Verwenden Sie das Zubehör nicht, wenn Sie vermuten, dass es verunreinigt ist. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung.

Entsorgen Sie keinen der Gegenstände, bevor Sie die rekonstituierte Lösung injiziert haben.

Das Zubehör ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Inhalt

Die Packung beinhaltet:

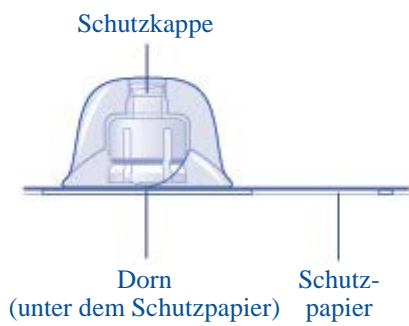
- 1 Durchstechflasche mit NovoSeven Pulver
- 1 Durchstechflaschen-Adapter
- 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel
- 1 Kolbenstange (liegt unter der Spritze)

Übersicht

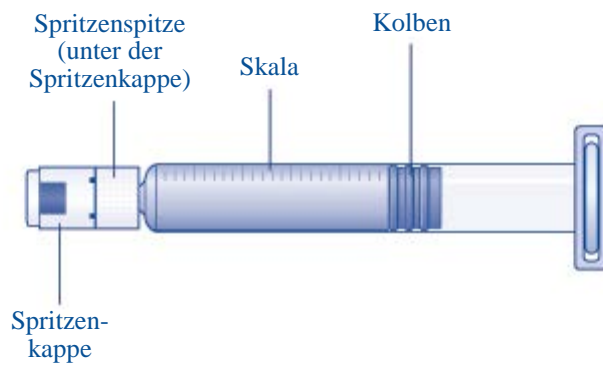
Durchstechflasche mit NovoSeven Pulver



Durchstechflaschen-Adapter







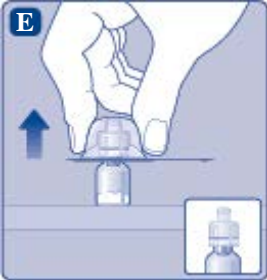
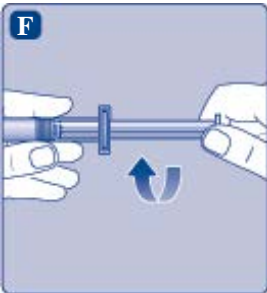

Fertigspritze mit Lösungsmittel






Kolbenstange



<p>1. Bereiten Sie die Durchstechflasche und die Spritze vor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entnehmen Sie die Anzahl der NovoSeven Packungen, die Sie benötigen. • Überprüfen Sie das Verfalldatum. • Überprüfen Sie den Namen, die Stärke und die Farbe der Packung, um sicherzustellen, dass diese das richtige Produkt enthält. • Waschen Sie Ihre Hände und trocknen Sie diese sorgfältig mit einem sauberen Handtuch oder an der Luft. • Entnehmen Sie die Durchstechflasche, den Durchstechflaschen-Adapter und die Fertigspritze aus dem Karton. Lassen Sie die Kolbenstange unberührt im Karton. • Erwärmen Sie die Durchstechflasche und die Fertigspritze auf Raumtemperatur (nicht über 37 °C), indem Sie diese in den Händen halten, bis sie sich so warm anfühlen, wie Ihre Hände. • Verwenden Sie keine andere Methode, um die Durchstechflasche und die Fertigspritze zu erwärmen. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Entfernen Sie die Plastikkappe von der Durchstechflasche. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Plastikkappe locker ist oder fehlt. • Wischen Sie mit einem sterilen Alkoholtupfer über den Gummistopfen und lassen Sie ihn vor der Verwendung für einige Sekunden an der Luft trocknen, um sicherzustellen, dass er so keimfrei wie möglich ist. • Berühren Sie den Gummistopfen nicht mit Ihren Fingern, da so Keime übertragen werden können. 	
<p>2. Befestigen Sie den Durchstechflaschen-Adapter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. <p>Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist.</p> <p>Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe.</p>	

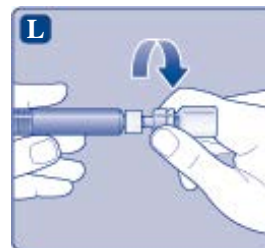
<p>Wenn Sie den Dorn des Durchstechflaschen-Adapters berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine flache und feste Oberfläche. • Drehen Sie die Schutzkappe um und rasten Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf der Durchstechflasche ein. <p>Entfernen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mehr von der Durchstechflasche, sobald er einmal befestigt wurde.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. <p>Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.</p> <p>Heben Sie beim Entfernen der Schutzkappe den Durchstechflaschen-Adapter nicht von der Durchstechflasche ab.</p>	
<p>3. Verbinden Sie die Kolbenstange mit der Spritze</p> <ul style="list-style-type: none"> • Greifen Sie die Kolbenstange am breiten oberen Ende und nehmen Sie sie aus dem Karton. Berühren Sie weder die Seiten noch das Gewinde der Kolbenstange. Wenn Sie die Seiten oder das Gewinde berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden. <p>Verbinden Sie die Kolbenstange sofort mit der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn in den Kolben im Innern der Fertigspritze drehen, bis ein Widerstand fühlbar ist.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Entfernen Sie die Spritzenkappe von der Fertigspritze, indem Sie sie nach unten biegen, bis die Perforation bricht. <p>Berühren Sie nicht die Spritzenspitze unter der Spritzenkappe. Wenn Sie die Spritzenspitze berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.</p> <p>Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn die Spritzenkappe locker ist oder fehlt.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Schrauben Sie die Fertigspritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist. 	
<p>4. Rekonstituieren Sie das Pulver mit dem Lösungsmittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Halten Sie die Fertigspritze leicht schräg, die Durchstechflasche nach unten gerichtet. • Drücken Sie die Kolbenstange herunter, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche zu injizieren. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Halten Sie die Kolbenstange weiterhin heruntergedrückt und schwenken Sie die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist. <p>Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da dies zum Aufschäumen führt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überprüfen Sie die rekonstituierte Lösung. Sie muss farblos sein. Verwenden Sie sie nicht, wenn Schwebeteilchen oder Verfärbungen wahrnehmbar sind. Verwenden Sie stattdessen eine neue Packung. 	
<p>Verwenden Sie das rekonstituierte NovoSeven sofort, um Infektionen zu vermeiden.</p> <p>Wenn Sie es nicht sofort verwenden können, lesen Sie bitte Abschnitt 5 <i>Wie ist NovoSeven aufzubewahren</i> auf der anderen Seite dieser Packungsbeilage. Bewahren Sie die rekonstituierte Lösung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes oder Ihres medizinischen Fachpersonals auf.</p> <p>(I) Wenn Ihre Dosis mehr als eine Durchstechflasche erfordert, wiederholen Sie die Schritte A bis J mit zusätzlichen Durchstechflaschen, Durchstechflaschen-Adaptern und Fertigspritzen, bis die benötigte Dosis erreicht wird.</p>	

- **Halten Sie die Kolbenstange weiterhin vollständig hineingedrückt.**
- **Drehen Sie die Spritze** mit der Durchstechflasche auf den Kopf.
- **Hören Sie auf, die Kolbenstange zu drücken und lassen Sie sie sich** von alleine **zurückbewegen**, während die rekonstituierte Lösung die Spritze füllt.
- **Ziehen Sie die Kolbenstange leicht nach unten**, um die rekonstituierte Lösung in die Spritze aufzuziehen.
- Falls Sie nur einen Teil der rekonstituierten Lösung benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der Lösung Sie aufziehen, wie von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal empfohlen.
- Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt zu viel Luft in der Spritze ist, injizieren Sie die Luft zurück in die Durchstechflasche.
- **Tippen Sie leicht an die Spritze**, während Sie die Durchstechflasche auf den Kopf gedreht halten, um jegliche Luftblasen an die Oberfläche aufsteigen zu lassen.
- **Drücken Sie langsam die Kolbenstange**, bis alle Luftblasen verschwunden sind.



- **Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter** mit der Durchstechflasche **ab**.
- **Berühren Sie nicht die Spritzenspitze.** Wenn Sie die Spritzenspitze berühren, können Keime von Ihren Fingern übertragen werden.



Injektion von NovoSeven mit einer Fertigspritze über nadellose Konnektoren für intravenöse (IV) Katheter

Vorsicht: Die Fertigspritze ist aus Glas und wurde entwickelt, um mit standardmäßigen Luer-Lock-Verbindungen kompatibel zu sein. Einige nadellose Konnektoren mit einem internen Dorn sind mit der Fertigspritze inkompatibel. Diese Inkompatibilität könnte die Verabreichung des Arzneimittels verhindern und/oder zu einer Beschädigung des nadellosen Konnektors führen.

Befolgen Sie die Gebrauchsanweisung für den nadellosen Konnektor. Die Verabreichung durch einen nadellosen Konnektor könnte ein Aufziehen der rekonstituierten Lösung in eine standardmäßige sterile 10 ml Luer-Lock-Plastikspritze erfordern. Dies sollte direkt nach Schritt J getan werden.

5. Injizieren Sie die rekonstituierte Lösung

NovoSeven kann nun in Ihre Vene injiziert werden.

- Injizieren Sie die rekonstituierte Lösung, wie von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal angewiesen.
- Injizieren Sie langsam über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten.

Injektion der Lösung über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) wie einen zentralvenösen Katheter oder einen subkutanen Portkatheter:

- Wenden Sie eine saubere und keimfreie (aseptische) Arbeitsweise an. Befolgen Sie die Anweisungen für den vorschriftsmäßigen Gebrauch Ihres Konnektors und Ihres ZVKs in Absprache mit Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal.
- Die Injektion in einen ZVK erfordert möglicherweise die Verwendung einer sterilen 10 ml Plastikspritze für das Aufziehen der rekonstituierten Lösung.
- Wenn der Schlauch des ZVKs vor oder nach der Injektion von NovoSeven gespült werden muss, verwenden Sie Natriumchlorid 9 mg/ml Injektionslösung.

Entsorgung

- **Entsorgen Sie nach der Injektion** die Spritze mit dem Injektionszubehör, die Durchstechflasche mit dem Durchstechflaschen-Adapter, etwaiges ungebrauchtes NovoSeven und andere Abfallmaterialien **sicher**, wie von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal angewiesen.
- Entsorgen Sie diese nicht über den normalen Hausmüll.



Nehmen Sie das Zubehör vor der Entsorgung nicht auseinander.

Verwenden Sie das Zubehör nicht wieder.