

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoSeven 1 mg (50 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
NovoSeven 2 mg (100 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
NovoSeven 5 mg (250 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
NovoSeven 8 mg (400 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### NovoSeven 1 mg (50 KIE)

NovoSeven wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en bevat 1 mg eptacog alfa (geactiveerd) per injectieflacon (overeenkomend met 50 KIE/injectieflacon).

### NovoSeven 2 mg (100 KIE)

NovoSeven wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en bevat 2 mg eptacog alfa (geactiveerd) per injectieflacon (overeenkomend met 100 KIE/injectieflacon).

### NovoSeven 5 mg (250 KIE)

NovoSeven wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en bevat 5 mg eptacog alfa (geactiveerd) per injectieflacon (overeenkomend met 250 KIE/injectieflacon).

### NovoSeven 8 mg (400 KIE)

NovoSeven wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en bevat 8 mg eptacog alfa (geactiveerd) per injectieflacon (overeenkomend met 400 KIE/injectieflacon).

1 KIE is gelijk aan 1.000 IE (Internationale Eenheden).

eptacog alfa (geactiveerd) is recombinant stollingsfactor VIIa (rFVIIa) met een moleculaire massa van ongeveer 50.000 dalton, geproduceerd in babyhamsterniercellen (BHK-cellen) met behulp van recombinant-DNA technologie.

Na reconstitutie bevat het product 1 mg/ml eptacog alfa (geactiveerd) wanneer het is gereconstitueerd met oplosmiddel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit gevriesdroogd poeder. Oplosmiddel: heldere kleurloze oplossing. De gereconstitueerde oplossing heeft een pH van circa 6,0.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

NovoSeven is geïndiceerd voor de behandeling van bloedingen en het voorkómen van bloedingen bij het ondergaan van operaties of invasieve ingrepen bij de volgende patiëntengroepen:

- bij patiënten met overgeërfde hemofilie die remmers tegen stollingsfactor VIII of IX hebben > 5 Bethesda Eenheden (BE)
- bij patiënten met overgeërfde hemofilie bij wie een hoge anamnestiche respons op factor VIII- of factor IX-toediening kan worden verwacht
- bij patiënten met verworven hemofilie

- bij patiënten met overgeërfde FVII-deficiëntie
- bij patiënten met de ziekte van Glanzmann (trombasthenie) met eerdere of huidige ongevoeligheid voor bloedplaatjestransfusie of wanneer bloedplaatjes niet direct beschikbaar zijn.

#### Ernstige postpartumbloeding

NovoSeven is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige postpartumbloeding wanneer uterotonica onvoldoende zijn om hemostase te bereiken.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie en/of bloedingsstoornissen.

Bij de behandeling van ernstige postpartumbloeding moet gepaste multidisciplinaire expertise worden geraadpleegd. Naast verloskundigen zijn dit anesthesiologen, intensivisten en/of hematologen. Standaard behandelprotocollen moeten geïmplementeerd blijven, op basis van de individuele behoeften van de patiënt. Handhaving van adequate fibrinogeenconcentratie en aantal bloedplaatjes wordt aanbevolen om optimaal voordeel te hebben van de behandeling met NovoSeven.

#### **Dosering**

*Hemofilie A of B met remmers of waarbij een hoge anamnestiche respons verwacht wordt*

##### Dosis

NovoSeven dient zo snel mogelijk na het begin van een bloeding te worden toegediend. De aanbevolen initiële dosis, toegediend via een intraveneuze bolusinjectie, is 90 µg per kg lichaamsgewicht.

Na de initiële dosis NovoSeven mogen vervolginjecties toegediend worden. De duur van de behandeling en het interval tussen de injecties zijn afhankelijk van de ernst van de bloeding, van de invasieve ingrepen of van de operaties die worden uitgevoerd.

##### Pediatrische patiënten

De huidige klinische ervaring rechtvaardigt geen verschil tussen de dosering bij kinderen en volwassenen, hoewel kinderen een snellere klaring hebben dan volwassenen. Hierdoor kunnen hogere rFVIIa-doses bij pediatrische patiënten nodig zijn om een gelijke plasmaconcentratie als bij volwassen patiënten te bereiken (zie rubriek 5.2).

##### Dosisinterval

In het begin 2-3 uur om hemostase te verkrijgen.

Als voortgezette therapie nodig is, kan het dosisinterval geleidelijk worden verlengd zodra effectieve hemostase is bereikt tot elke 4, 6, 8 of 12 uur zolang behandeling nodig wordt geacht.

##### Lichte tot matige bloedingen (ook bij thuisbehandeling)

Vroege toediening is werkzaam gebleken bij de behandeling van lichte tot matige gewrichts-, spier- en mucocutane bloedingen. Twee doseringsschema's kunnen aanbevolen worden:

- 1) twee tot drie injecties van 90 µg per kg lichaamsgewicht, toegediend met tussenpozen van drie uur.  
Indien verdere behandeling nodig is, kan een extra dosis van 90 µg per kg lichaamsgewicht toegediend worden.
- 2) één enkele dosis van 270 µg per kg lichaamsgewicht.

De duur van thuisbehandeling mag niet langer zijn dan 24 uur. Alleen na overleg met het hemofiliebehandelcentrum kan voortgezette thuisbehandeling worden overwogen.

Er is geen klinische ervaring met de toediening van één enkele dosis van 270 µg per kg lichaamsgewicht bij oudere patiënten.

#### Ernstige bloedingen

Een initiële dosis van 90 µg per kg lichaamsgewicht wordt aanbevolen en zou kunnen worden toegediend gedurende het vervoer naar het ziekenhuis waar de patiënt gewoonlijk wordt behandeld. De volgende dosis varieert afhankelijk van het type en de ernst van de bloeding. De toediening dient elke 2 uur herhaald te worden totdat klinische vooruitgang wordt waargenomen. Indien continue therapie noodzakelijk is, kan het dosisinterval worden verlengd tot 3 uur gedurende 1-2 dagen. Hierna kan het dosisinterval achtereenvolgens verlengd worden tot elke 4, 6, 8 of 12 uur zolang behandeling nodig wordt geacht. Een ernstige bloeding kan gedurende 2-3 weken worden behandeld. Deze behandeling kan worden verlengd indien dit klinisch noodzakelijk is.

#### Bij invasieve ingrepen/operaties

Een initiële dosis van 90 µg per kg lichaamsgewicht dient onmiddellijk voor de ingreep te worden toegediend. Deze dosis wordt herhaald na 2 uur en daarna met tussenpozen van 2-3 uur gedurende de eerste 24-48 uur, afhankelijk van de verrichte operatie en de klinische toestand van de patiënt. Bij grote operaties dient de dosis elke 2-4 uur herhaald te worden gedurende 6-7 dagen. De tijdsduur tussen twee doses kan daarna worden verlengd tot 6-8 uur gedurende de volgende 2 weken van behandeling.

Bij grote operaties kan de patiënt tot wel 2-3 weken behandeld worden, totdat genezing is opgetreden.

#### *Verworven hemofilie*

#### Dosis en dosisinterval

NovoSeven dient zo snel mogelijk na het begin van een bloeding te worden toegediend. De aanbevolen initiële dosis, toegediend via een intraveneuze bolusinjectie, is 90 µg per kg lichaamsgewicht. Indien nodig, mogen na de initiële dosis NovoSeven vervolginjecties toegediend worden. De duur van de behandeling en het interval tussen de injecties zijn afhankelijk van de ernst van de bloeding, van de invasieve ingrepen of van de operatie die wordt uitgevoerd. Het initiële dosisinterval dient 2-3 uur te zijn. Zodra hemostase is bereikt, kan het dosisinterval achtereenvolgens verlengd worden tot elke 4, 6, 8 of 12 uur zolang behandeling nodig wordt geacht.

#### *Factor VII-deficiëntie*

#### Dosis, dosisbereik en dosisinterval

Het aanbevolen dosisbereik bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van bloedingen en preventie van bloedingen bij patiënten die een operatie of invasieve ingreep ondergaan, is 15-30 µg per kg lichaamsgewicht, elke 4-6 uur toegediend totdat hemostase is bereikt. De dosis en injectiefrequentie dienen te worden aangepast aan de individuele patiënt.

#### Pediatrische patiënten

Beperkte klinische ervaring met langetermijnprofylaxe is opgedaan bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar, met een ernstig klinisch fenotype (zie rubriek 5.1).

De dosis en injectiefrequentie voor profylaxe moeten worden gebaseerd op klinische respons en aangepast worden aan de individuele patiënt.

#### *Ziekte van Glanzmann (trombasthenie)*

#### Dosis, dosisbereik en dosisinterval

Een dosis van 90 µg (dosisbereik 80-120 µg) per kg lichaamsgewicht, toegediend met intervallen van 2 uur (1,5-2,5 uur), wordt aangeraden voor de behandeling van bloedingen en voor het voorkómen van bloedingen bij patiënten die een operatie of invasieve ingreep ondergaan. Om verzekerd te zijn van effectieve hemostase dienen ten minste 3 doses te worden toegediend. Een bolusinjectie wordt aanbevolen, omdat continue infusie een gebrek aan werkzaamheid kan vertonen.

Bij patiënten die hier niet ongevoelig voor zijn, is bloedplaatjes de eerste keus voor de behandeling van de ziekte van Glanzmann (trombasthenie).

### *Ernstige postpartumbloeding*

#### Dosisbereik en dosisinterval

Het aanbevolen dosisbereik voor de behandeling van bloedingen is 60 – 90 µg per kg lichaamsgewicht, toegediend via intraveneuze bolusinjectie. De piek in stollingsactiviteit kan worden verwacht na 10 minuten. Een tweede dosis kan worden toegediend op basis van de klinische respons van de individuele patiënt.

Het wordt aanbevolen dat in geval van onvoldoende hemostatische respons een tweede dosis toegediend kan worden na 30 minuten.

#### **Wijze van toediening**

Voor instructies over de reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Dien de oplossing toe als intraveneuze bolusinjectie gedurende 2-5 minuten.

### *Monitoren van de behandeling - laboratoriumtesten*

Het is niet strikt noodzakelijk de behandeling met NovoSeven te monitoren. De dosisvereisten moeten worden vastgesteld aan de hand van de ernst van de bloeding en de klinische respons op toediening van NovoSeven.

Na toediening van rFVIIa is de protrombinetijd (PT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) verkort, maar er is geen correlatie aangetoond tussen PT en aPTT en de klinische werkzaamheid van rFVIIa.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of muis-, hamster- of rundereiwit.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Onder pathologische omstandigheden waarbij weefselfactor mogelijk in hogere mate dan normaal tot expressie wordt gebracht, zou een risico kunnen bestaan op het ontwikkelen van trombotische complicaties of het ontstaan van gedissemineerde intravasculaire stolling (DIS) in verband met de behandeling met NovoSeven.

Deze omstandigheden kunnen ook gelden voor patiënten met gevorderde atherosclerose, een verbrijzelingsfractuur, sepsis of DIS. Vanwege het risico op trombo-embolische complicaties moet voorzichtig worden gehandeld in geval van toediening van NovoSeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekten, aan patiënten met een leverziekte, aan post-operatieve patiënten, aan zwangere vrouwen of vrouwen in de peripartumperiode, aan pasgeborenen of aan patiënten met een risico op trombo-embolische voorvallen of DIS. In elk van deze situaties moet het mogelijke voordeel van de behandeling met NovoSeven worden afgewogen tegen het risico op deze complicaties.

Bij ernstige postpartumbloeding en zwangerschap zijn de klinische omstandigheden (bevalling, ernstige bloeding, transfusie, DIS, operatie/invasieve procedures en coagulopathie) bekende factoren die bijdragen aan het trombo-embolische risico en in het bijzonder het veneuze trombo-embolische risico geassocieerd met de toediening van NovoSeven (zie rubriek 4.8).

Omdat recombinant stollingsfactor VIIa NovoSeven zeer geringe hoeveelheden muizen-IgG, runder-IgG en andere proteïneresiduen afkomstig uit kweek (hamster- en runderserumproteïnen) kan bevatten, bestaat de geringe mogelijkheid dat patiënten die met dit product worden behandeld

overgevoelig worden voor deze eiwitten. In deze gevallen dient een behandeling met antihistaminica i.v. te worden overwogen.

Wanneer een allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt. In het geval van shock dient een standaard medische behandeling voor shock te worden gestart. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties. Als dergelijke symptomen optreden, moet de patiënt worden geadviseerd om het gebruik onmiddellijk te staken en contact op te nemen met zijn/haar arts.

In geval van ernstige bloedingen dient het product te worden toegediend in ziekenhuizen die bij voorkeur gespecialiseerd zijn in de behandeling van hemofiliepatiënten met remmers tegen stollingsfactor VIII of IX of indien dat niet mogelijk is, in nauwe samenwerking met een arts gespecialiseerd in de behandeling van hemofilie.

Indien de bloeding niet onder controle wordt gekregen, is ziekenhuisopname noodzakelijk. Elk gebruik van NovoSeven dient zo snel mogelijk te worden gerapporteerd aan de arts die/het ziekenhuis dat op de behandeling toezicht houdt.

Bij patiënten met factor VII-deficiëntie dienen de protrombinetijd en factor VII stollingsactiviteit te worden gemonitord vóór en na toediening van NovoSeven. Wanneer de factor VIIa stollingsactiviteit niet het gewenste niveau bereikt of wanneer de bloeding niet onder controle is te krijgen na een behandeling met de aanbevolen doses, kunnen vermoedelijk antilichamen zijn ontwikkeld en dient een analyse naar de aanwezigheid van antilichamen te worden uitgevoerd. Trombose is gemeld bij patiënten met FVII-deficiëntie die NovoSeven kregen tijdens een operatieve ingreep maar het risico op trombose bij patiënten met FVII-deficiëntie behandeld met NovoSeven is niet bekend (zie rubriek 5.1).

#### Natriumgehalte

Het geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dit betekent dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het risico van een mogelijke interactie van NovoSeven met stollingsfactorconcentraten is niet bekend. Gelijkijdig gebruik met protrombinecomplexconcentraten, geactiveerd of niet, moet worden vermeden.

Antifibrinolytische middelen kunnen bloedverlies tijdens operatief ingrijpen bij hemofiliepatiënten beperken, vooral bij orthopedische chirurgie en operaties in delen van het lichaam met veel fibrinolytische activiteit, zoals de mondholte. Antifibrinolytica worden ook gebruikt om bloedverlies te verminderen bij vrouwen met postpartumbloeding. Echter, ervaring met het gelijktijdig toedienen van antifibrinolytische therapie en rFVIIa is beperkt.

Op basis van een niet-klinische studie (zie rubriek 5.3) wordt het niet aanbevolen om rFVIIa en rFXIII te combineren. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de interactie tussen rFVIIa en rFXIII.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om gebruik van NovoSeven tijdens de zwangerschap te vermijden. Volgens gegevens van een klein aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap heeft rFVIIa, binnen de goedgekeurde indicaties, geen nadelige effecten op de

zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Vooral nog zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Het is niet bekend of rFVIIa bij mensen wordt uitgescheiden in moedermelk. De uitscheiding van rFVIIa in moedermelk is niet bestudeerd bij dieren. Een beslissing om de borstvoeding voort te zetten of te stoppen of om de therapie met NovoSeven voort te zetten of te stoppen, moet genomen worden rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie met NovoSeven voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Gegevens afkomstig uit niet-klinische studies en gegevens verkregen na het in de handel brengen duiden niet op een schadelijk effect van rFVIIa op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn verminderde therapeutische respons, koorts, huiduitslag, veneuze trombotische complicaties, pruritus en urticaria. Deze bijwerkingen zijn gemeld als soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 staan de bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies en uit spontane (na het in de handel brengen) rapporten. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Bijwerkingen die alleen na het in de handel brengen zijn gemeld (dat wil zeggen niet tijdens klinische studies) zijn met frequentie 'niet bekend' weergegeven.

Klinische studies uitgevoerd bij 484 patiënten met hemofilie A en B, verworven hemofilie, factor VII-deficiëntie of Glanzmann's trombasthenie (met 4297 behandelmomenten) hebben aangetoond dat bijwerkingen vaak voorkomen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Omdat het totale aantal behandelmomenten in klinische studies lager is dan 10.000, is de laagst mogelijke frequentie van bijwerkingen die toegekend kan worden zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn koorts en huiduitslag (soms:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en de ernstigste bijwerkingen omvatten veneuze trombo-embolische voorvallen (soms:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en arteriële trombo-embolische voorvallen (zelden  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

De frequenties van zowel ernstige als niet-ernstige bijwerkingen zijn in onderstaande tabel weergegeven aan de hand van de systeem/orgaanklasse.

**Tabel 1 Bijwerkingen uit klinische studies en spontane (na het in de handel brengen) rapporten**

MedDRA systeem/orgaanklasse	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gedissemineerde intravasculaire stolling (zie rubriek 4.4)</li> <li>- Gerelateerde laboratoriumresultaten, waaronder verhoogde waarden van D-dimeren en verlaagde waarden van AT (zie rubriek 4.4)</li> <li>- Coagulopathie</li> </ul>	
Maagdarmstelselaandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausea</li> </ul>	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verminderde therapeutische respons*</li> <li>- Koorts</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reactie op de injectieplaats waaronder pijn op de injectieplaats</li> </ul>	
Immuunsysteemaandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Overgevoeligheid (zie rubrieken 4.3 en 4.4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anafylactische reactie</li> </ul>
Onderzoeken		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toename van fibrine-afbraakproducten</li> <li>- Verhoogde waarden van alanineaminotransferase, alkalinefosfatase, lactaatdehydrogenase en protrombine</li> </ul>	
Zenuwstelselaandoeningen		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hoofdpijn</li> </ul>	
Huid- en onderhuidaandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Huiduitslag (waaronder allergische dermatitis en erythemateuze huiduitslag)</li> <li>- Pruritus en urticaria</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blozen</li> <li>- Angio-oedeem</li> </ul>
Bloedvataandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Veneuze trombo-embolische</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arteriële trombo-embolische complicaties (myocardinfarct,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intracardiale trombus</li> </ul>



	<p>complicaties (diepe veneuze trombose, trombose op de plaats van i.v. injectie, longembolie, trombo-embolische complicaties van de lever waaronder portale venetrombose, renale venetrombose, tromboflebitis, oppervlakkige tromboflebitis en intestinale ischemie)</p>	<p>cerebraal infarct, cerebrale ischemie, cerebrale arterie-occlusie, cerebrovasculair accident, renale arterietrombose, perifere ischemie, perifere arteriële trombose en intestinale ischemie)</p> <p>- Angina pectoris</p>	
--	---	---	--

\*Gebrek aan werkzaamheid (verminderde therapeutische respons) is gerapporteerd. Het is belangrijk dat het doseringsregime van NovoSeven overeenkomt met de aanbevolen dosering zoals aangegeven in rubriek 4.2.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Remmende antilichaamvorming*

Er werden op basis van post-marketingervaring geen meldingen gemaakt van remmende antilichamen tegen NovoSeven of factor VII bij patiënten met hemofilie A of B. Ontwikkeling van remmende antilichamen tegen NovoSeven is gemeld in een post-marketing observationeel register van patiënten met congenitale FVII-deficiëntie.

In klinische studies met patiënten met factor VII-deficiëntie is vorming van antilichamen tegen NovoSeven en factor VII de enige bijwerking die werd gerapporteerd (frequentie: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )). In sommige gevallen toonden de antilichamen een remmend effect *in vitro*. Risicofactoren die mogelijk hebben bijgedragen tot de vorming van antilichamen zoals een vroegere behandeling met menselijk plasma en/of van plasma afgeleide factor VII, een ernstige mutatie van het factor VII-gen, een overdosis NovoSeven, waren aanwezig. Patiënten met factor VII-deficiëntie, behandeld met NovoSeven, dienen gemonitord te worden op de aanwezigheid van factor VII-antilichamen, (zie rubriek 4.4).

##### *Trombo-embolische complicaties – arterieel en veneus*

Wanneer NovoSeven wordt toegediend aan patiënten buiten de goedgekeurde indicaties, zijn er vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) trombo-embolische complicaties. Een groter risico op arteriële trombo-embolische bijwerkingen (zie tabel: Bloedvataandoeningen) (5,6 % bij patiënten behandeld met NovoSeven versus 3,0 % in met placebo behandelde patiënten) werd aangetoond in een meta-analyse van verzamelde gegevens van placebogecontroleerde studies, uitgevoerd buiten de huidige goedgekeurde indicaties in verschillende klinische studies, elk met zijn eigen patiëntenkarakteristieken en daarmee ook verschillende onderliggende risicoprofielen.

De veiligheid en werkzaamheid van NovoSeven zijn niet bewezen buiten de goedgekeurde indicaties en NovoSeven dient in deze gevallen niet gebruikt te worden.

Trombo-embolische complicaties kunnen leiden tot een hartstilstand.

#### Andere bijzondere patiëntgroepen

##### *Patiënten met verworven hemofilie*

Klinische studies uitgevoerd bij 61 patiënten met verworven hemofilie met een totaal van 100 behandelingen, toonden aan dat bepaalde bijwerkingen vaker gemeld werden (1%, gebaseerd op behandelingen): arteriële trombo-embolische complicaties (cerebrale arterie-occlusie, cerebrovasculair accident), veneuze trombo-embolische complicaties (longembolie en diepe veneuze trombose), angina pectoris, nausea, koorts, erythemateuze huiduitslag en onderzoek naar verhoogde waarden van fibrine-afbraakproducten.

##### *Vrouwen met ernstige postpartumbloeding*

In een open-label gerandomiseerde klinische studie werden veneuze trombo-embolische voorvallen gemeld bij 2 van de 51 patiënten die werden behandeld met een enkele dosis NovoSeven (mediane dosis 58 µg/kg) en bij geen van de 33 patiënten die niet met NovoSeven werden behandeld; in geen van beide groepen werden arteriële trombo-embolische voorvallen gemeld.

In 4 niet-interventionele studies werden veneuze trombo-embolische voorvallen gemeld bij 3 van de 358 (0,8%) patiënten behandeld met NovoSeven (mediaan dosisbereik 63-105 µg/kg) en arteriële trombo-embolische voorvallen werden gemeld bij 1 (0,3%) patiënt behandeld met NovoSeven.

Voor bekende factoren die bijdragen aan het trombo-embolische risico geassocieerd met zwangerschap en ernstige postpartumbloeding, zie rubriek 4.4.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Dosisbeperkende toxiciteit van NovoSeven is niet onderzocht in klinische studies.

Vier gevallen van overdosis zijn in 16 jaar tijd gerapporteerd bij patiënten met hemofilie. De enige gerapporteerde complicatie in verband met een overdosis was een lichte tijdelijke stijging van de bloeddruk bij een 16-jarige patiënt die 24 mg rFVIIa kreeg in plaats van 5,5 mg.

Er zijn geen gevallen van overdosis gerapporteerd bij patiënten met verworven hemofilie of de ziekte van Glanzmann.

Bij patiënten met factor VII-deficiëntie, waarbij de aanbevolen dosis 15 - 30 µg/kg rFVIIa is, werd één geval van overdosis geassocieerd met een trombotische complicatie (cerebrovasculair accident t.h.v. de achterhoofdkwab) bij een oudere (> 80 jaar) mannelijke patiënt behandeld met 10 - 20 keer de aanbevolen dosis. Bovendien werd de ontwikkeling van antilichamen tegen NovoSeven en factor VII geassocieerd met een overdosis in één patiënt met factor VII-deficiëntie.

Het dosisschema mag niet opzettelijk verhoogd worden tot boven de aanbevolen doses vanwege het gebrek aan informatie over het extra risico dat hiermee mogelijk gepaard gaat.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedstollingsfactoren, ATC-code: B02BD08

#### Werkingsmechanisme

NovoSeven bevat geactiveerd recombinant stollingsfactor VII. Het werkingsmechanisme omvat de binding van factor VIIa aan weefselfactor waarmee het in contact komt. Dit complex activeert factor IX tot factor IXa en factor X tot factor Xa, waardoor de conversie van kleine hoeveelheden protrombine naar trombine start. Trombine leidt tot de activering van bloedplaatjes en factor V en VIII op de plaats van de verwonding en tot de vorming van de hemostatische prop door omzetting van fibrinogeen in fibrine. Met farmacologische doses van NovoSeven wordt factor X rechtstreeks op het oppervlak van geactiveerde bloedplaatjes geactiveerd, op de plaats van de verwonding, onafhankelijk van de weefselfactor. Hierdoor wordt protrombine omgezet in grote hoeveelheden trombine, onafhankelijk van de weefselfactor.

#### Farmacodynamische effecten

Het farmacodynamische effect van factor VIIa uit zich in een verhoging van de plaatselijke vorming van factor Xa, trombine en fibrine.

De tijd tot de piek van de stollingsactiviteit na toediening van NovoSeven was ongeveer 10 minuten bij gezonde proefpersonen en patiënten met hemofilie.

Bij patiënten die lijden aan onderliggende aandoeningen die aanleiding kunnen geven tot DIS, kan een theoretisch risico op het ontwikkelen van systemische activatie van het stollingssysteem niet volledig worden uitgesloten.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Congenitale FVII-deficiëntie*

In een observationeel register (F7HAEM-3578) van patiënten met congenitale FVII-deficiëntie, was de gemiddelde dosis voor langetermijnprofylaxe van bloedingen bij 22 pediatrische patiënten (jonger dan 12 jaar) met Factor VII-deficiëntie en een ernstig klinisch fenotype 30 µg/kg (bereik 17 µg/kg tot 200 µg/kg; de meest gebruikte dosis was 30 µg/kg bij 10 patiënten) met een gemiddelde dosisfrequentie van 3 doses per week (bereik 1 tot 7; de meest gemelde dosisfrequentie was 3 per week bij 13 patiënten).

In hetzelfde register ondervonden 3 van de 91 chirurgische patiënten trombo-embolische complicaties.

##### *Ziekte van Glanzmann*

Een observationeel register (F7HAEM-3521) omvatte 133 patiënten met de ziekte van Glanzmann (trombasthenie) die werden behandeld met NovoSeven. De mediane dosis per infusie voor de behandeling van 333 bloedingen was 90 µg/kg (bereik 28 tot 450 µg/kg). NovoSeven werd gebruikt bij 157 operatieve ingrepen, met een mediane dosis van 92 µg/kg (tot maximaal 270 µg/kg). Behandeling met NovoSeven, alleen of in combinatie met antifibrinolytica en/of bloedplaatjes, werd gedefinieerd als effectief als het bloeden voor ten minste 6 uur was gestopt. De effectiviteitspercentages waren respectievelijk 81% en 82% bij patiënten met positieve of negatieve ongevoeligheid voor bloedplaatjestransfusies en respectievelijk 77% en 85% bij patiënten die positief of negatief getest zijn op antilichamen tegen bloedplaatjes. Positieve status betekent ten minste één positieve test bij welke opname dan ook.

## *Ernstige postpartumbloeding*

De werkzaamheid en veiligheid van NovoSeven werd beoordeeld bij 84 vrouwen met ernstige postpartumbloeding in een multicenter, open-label klinische studie. Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met een enkelvoudige dosis van 60 µg/kg NovoSeven (als toevoeging aan de standaardbehandeling; N=42) of naar referentietherapie (alleen standaardbehandeling; N=42), na falen van uterotonica (sulproston). De behandelgroepen waren goed gebalanceerd wat betreft demografische kenmerken en postpartumbloeding-behandeling voorafgaand aan randomisatie. Fibrinogeen en tranexaminezuur maakten deel uit van de standaardbehandeling. Informatie over fibrinogeen-/tranexaminezuurgebruik was beschikbaar van ongeveer 57% van de patiënten in de NovoSeven-groep en 43% van de patiënten in de referentiegroep. Hiervan kreeg ongeveer 40% van de patiënten in beide groepen fibrinogeen en/of tranexaminezuur. De bloeding werd geacht te zijn gestopt (d.w.z. behandel succes) als de geschatte bloedstroom daalde naar minder dan 50 ml per 10 minuten binnen 30 minuten na randomisatie. Als de bloeding ongecontroleerd of hardnekkig was, werden invasieve procedures overwogen.

In de primaire analyse hadden minder vrouwen in de NovoSeven-groep (21 versus 35) ten minste één embolisatie- en/of ligatieprocedure vergeleken met de referentiegroep, wat overeenkomt met een statistisch significante relatieve risicoreductie van 40% voor de NovoSeven-groep vergeleken met de referentiegroep (relatief risico = 0,60 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,43 – 0,84, p=0,0012)).

In de referentiegroep kregen 8 van de 42 patiënten laat NovoSeven als een ‘*compassionate use*’-behandeling in een poging om hysterectomie te voorkomen, wat in 2 gevallen lukte.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Gezonde proefpersonen*

#### Distributie, eliminatie en lineariteit

Met behulp van de factor VII-stollingstest werd de farmacokinetiek van rFVIIa onderzocht bij 35 gezonde blanke en Japanse personen in een dosis-escalatiestudie. Proefpersonen werden gestratificeerd naar geslacht en etnische groep en kregen 40, 80 en 160 µg rFVIIa per kg lichaamsgewicht (3 doses elk) en/of placebo. De farmacokinetiek was vergelijkbaar tussen de geslachten en tussen de etnische groepen.

Het gemiddelde verdelingsvolume bij steady state varieerde tussen 130 en 165 ml/kg, de gemiddelde klaring tussen 33,3 en 37,2 ml/u×kg.

De gemiddelde terminale halfwaardetijd varieerde tussen 3,9 en 6,0 uur.

De farmacokinetische profielen duiden op dosisevenredigheid.

### *Hemofilie A en B met remmers*

#### Distributie, eliminatie en lineariteit

Met behulp van de factor VIIa test werden de farmacokinetische eigenschappen van rFVIIa onderzocht bij 12 pediatrische (2 - 12 jaar) en 5 volwassen patiënten zonder bloedingen.

Het gemiddelde verdelingsvolume bij steady state was 196 ml/kg bij pediatrische patiënten tegenover 159 ml/kg bij volwassenen.

De gemiddelde klaring was ongeveer 50% hoger bij pediatrische patiënten in vergelijking met volwassenen (78 tegenover 53 ml/u×kg), terwijl de gemiddelde terminale halfwaardetijd 2,3 uur was in beide groepen. De klaring blijkt leeftijdsgebonden te zijn en daarom kan de klaring verhoogd zijn met meer dan 50% bij jongere patiënten.

Dosisevenredigheid werd bij kinderen vastgesteld voor de onderzochte doses van 90 en 180 µg per kg lichaamsgewicht, wat overeenkomstig is met eerdere onderzoeksresultaten bij lagere doses (17,5 - 70 µg rFVIIa per kg).

## *Factor VII-deficiëntie*

### Distributie en eliminatie

De farmacokinetiek van rFVIIa vertoonde geen significant verschil tussen eenmalige toediening van 15 en 30 µg per kg lichaamsgewicht voor wat betreft dosisonafhankelijke parameters: verdelingsvolume bij steady state (280-290 ml/kg), halfwaardetijd (2,82-3,11 u), totale lichaamsklaring (70,8-79,1 ml/u×kg) en gemiddelde verblijftijd (3,75-3,80 u).

De gemiddelde *in vivo* plasma recovery was ongeveer 20%.

### *Ziekte van Glanzmann (trombasthenie)*

De farmacokinetiek van NovoSeven bij patiënten met de ziekte van Glanzmann (trombasthenie) is niet onderzocht, maar is naar verwachting gelijk aan de farmacokinetiek bij patiënten met hemofilie A en B.

### *Ernstige postpartumbloeding*

De farmacokinetiek van NovoSeven bij patiënten met ernstige postpartumbloeding is niet onderzocht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Alle resultaten van het preklinisch veiligheidsonderzoek hielden verband met het farmacologisch effect van rFVIIa.

Een potentieel synergistisch effect van gecombineerde behandeling met rFXIII en rFVIIa in een geavanceerd cardiovasculair model bij cynomolgus apen, resulteerde in een verhoogd farmacologisch effect (trombose en overlijden) bij een lager dosisniveau dan wanneer de stoffen afzonderlijk werden toegediend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Poeder

Natriumchloride

Calciumchloridedihydraat

Glycylglycine

Polysorbaat 80

Mannitol

Sucrose

Methionine

Zoutzuur (voor instellen van de pH)

Natriumhydroxide (voor instellen van de pH)

#### Oplosmiddel

Histidine

Zoutzuur (voor instellen van de pH)

Natriumhydroxide (voor instellen van de pH)

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

NovoSeven mag niet worden gemengd met infusievloeistoffen of in een druppelinfuus worden gegeven.

### 6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van de handelsverpakking is 3 jaar wanneer het product bewaard wordt beneden 25°C.

#### In een injectieflacon

Chemische en fysische stabiliteit na reconstitutie is aangetoond gedurende 6 uur indien bewaard bij 25°C en 24 uur bij 5°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze dienen niet langer te zijn dan 24 uur indien bewaard bij 2°C-8°C, tenzij opgelost onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De gereconstitueerde oplossing moet worden bewaard in de injectieflacon.

#### In een spuit (50 ml polypropyleen) alleen in het ziekenhuis

Reconstitutie dient door goed opgeleid personeel plaats te vinden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Onder deze omstandigheden is chemische en fysische stabiliteit gedurende 24 uur bij 25°C aangetoond bij bewaring in een 50 ml injectiespuit (polypropyleen). Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en de bewaartermijn tijdens gebruik mag niet langer zijn dan hiervoor genoemd.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- Poeder en oplosmiddel beneden 25°C bewaren
- Poeder en oplosmiddel beschermen tegen licht
- Niet in de vriezer bewaren
- Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het oplosmiddel voor NovoSeven wordt geleverd in een voorgevulde spuit. Niet alle genoemde verpakkingsvormen worden in de handel gebracht.

#### De NovoSeven 1 mg (50 KIE)/NovoSeven 2 mg (100 KIE)-verpakking bevat

- 1 injectieflacon (2 ml) met wit poeder voor oplossing voor injectie
- 1 voorgevulde spuit (3 ml) met oplosmiddel voor reconstitutie
- 1 zuigerstang
- 1 injectieflaconadapter met een geïntegreerde deeltjesfilter met een poriegrootte van 25 micrometer.

#### De NovoSeven 5 mg (250 KIE)/NovoSeven 8 mg (400 KIE)-verpakking bevat

- 1 injectieflacon (12 ml) met wit poeder voor oplossing voor injectie
- 1 voorgevulde spuit (10 ml) met oplosmiddel voor reconstitutie
- 1 zuigerstang
- 1 injectieflaconadapter met een geïntegreerde deeltjesfilter met een poriegrootte van 25 micrometer.

Injectieflacon: Type I glas injectieflacon afgesloten met een chloorbutylrubberen stop, bedekt met een aluminium dopje. De afgesloten injectieflacon is voorzien van een misbruikbestendig beschermdopje van polypropyleen.

Voorgevulde spuit: Type I glas vat met een polypropyleen stop en zuiger van broombutylrubber. Het dopje van de spuit bestaat uit broombutylrubber en een misbruikbestendige verzegeling van polypropyleen.

Zuigerstang: gemaakt van polypropyleen.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het oplosmiddel van NovoSeven wordt geleverd in een voorgevulde spuit. Niet alle genoemde verpakkingsvormen worden in de handel gebracht. Gebruiksaanwijzingen zijn hieronder beschreven.

### Poeder in injectieflacon en oplosmiddel in voorgevulde spuit:

Werk altijd onder aseptische omstandigheden.

#### *Reconstitutie*

- De injectieflacon met NovoSeven poeder en de voorgevulde spuit met oplosmiddel dienen op kamertemperatuur te zijn bij reconstitutie. Verwijder de plastic dop van de injectieflacon. Gebruik de injectieflacon niet wanneer de beschermdop loszit of ontbreekt. Reinig de rubberen stop van de injectieflacon met een steriel alcoholdoekje en laat het een paar seconden drogen voor gebruik. Raak de rubberen stop niet aan na het reinigen.
- Verwijder het bescherm papier van de injectieflaconadapter. Haal de injectieflaconadapter niet uit de beschermdop. Gebruik de injectieflaconadapter niet wanneer het bescherm papier niet helemaal dichtgeplakt is of het gescheurd is. Trek de beschermdop eraf en druk de injectieflaconadapter op de injectieflacon. Knijp zachtjes in de beschermdop met duim en wijsvinger. Verwijder de beschermdop van de injectieflaconadapter.
- Schroef de zuigerstang met de klok mee in de zuiger binnenin de voorgevulde spuit totdat u weerstand voelt. Verwijder de spuitdop van de voorgevulde spuit door deze naar beneden te buigen totdat deze bij de perforatierand afbreekt. Raak de bovenkant van de spuit onder de dop niet aan. Gebruik de voorgevulde spuit niet als de dop loszit of ontbreekt.
- Schroef de voorgevulde spuit stevig op de injectieflaconadapter tot u weerstand voelt. Houd de voorgevulde spuit in licht schuine stand met de injectieflacon naar beneden gericht. Duw de zuigerstang in om alle oplosmiddel in de injectieflacon te spuiten. Houd de zuigerstang ingedrukt en draai de injectieflacon rustig rond tot het poeder geheel is opgelost. Schud de injectieflacon niet omdat dit schuimen veroorzaakt.

Als een grotere dosis nodig is, herhaal dan de instructies met aanvullende injectieflacons, voorgevulde spuiten en injectieflaconadapters.

Gereconstitueerde NovoSeven oplossing is kleurloos en dient visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring vóór toediening.

Toediening van NovoSeven dient bij voorkeur onmiddellijk na reconstitutie plaats te vinden. Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

#### *Toediening*

- Houd de zuigerstang volledig ingedrukt. Keer de spuit met de injectieflacon erop ondersteboven. Laat de zuigerstang los en laat deze uit zichzelf terugkeren terwijl de gereconstitueerde oplossing de spuit vult. Trek de zuigerstang licht naar beneden om de gemengde oplossing in de spuit te zuigen.
- Terwijl u de injectieflacon ondersteboven houdt, tikt u rustig op de spuit om eventuele luchtbelletjes naar boven te laten stijgen. Druk de zuigerstang langzaam in totdat alle luchtbelletjes weg zijn.

Als de volledige dosis niet nodig is, gebruik dan de schaalverdeling op de spuit om te zien hoeveel gemengde oplossing is onttrokken.

- Schroef de injectieflaconadapter met de injectieflacon los.
- NovoSeven is nu gereed voor injectie. Zoek een geschikte plaats en dien NovoSeven langzaam intraveneus toe in een tijdspanne van 2-5 minuten, zonder de naald uit de injectieplaats te trekken.

Gooi de gebruikte materialen op een veilige manier weg. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Procedure voor pooling van injectieflacons alleen voor gebruik in het ziekenhuis:

Tijdens *in vitro*-onderzoeken is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C in een 50 ml injectiespuit (polypropyleen). Verenigbaarheid met het geneesmiddel werd aangetoond voor het systeem bestaande uit een 50 ml injectiespuit (polypropyleen), een infuusslang (polypropyleen) van 2 m en in-lijn filters met poriegrootte tussen 0,2 tot 5 micrometer.

#### Pooling van injectieflacons (alleen voor gebruik in het ziekenhuis):

- Alle stappen moeten worden afgerond door goed opgeleid personeel onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.
- Indien niet gereconstitueerd, gepooled of gebruikt zoals aanbevolen, zijn de gebruikstermijnen en omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.
- Zorg ervoor dat er een injectieflaconadapter wordt gebruikt.
- Reconstitueer het geneesmiddel zoals hierboven beschreven onder *Reconstitutie*. Draai de lege spuit van de injectieflaconadapter af en zorg ervoor dat er een injectieflaconadapter is bevestigd aan de injectieflacon met gereconstitueerd product.
- Herhaal de procedure met het juiste aantal extra injectieflacons, voorgevulde injectiespuiten en injectieflaconadapters.
- Trek ongeveer 5 ml steriele lucht op in de 50 ml injectiespuit (polypropyleen). Draai de injectiespuit zorgvuldig op de injectieflaconadapter totdat weerstand wordt gevoeld. Houd de injectiespuit licht-gekanteld met de injectieflacon naar beneden gericht. Druk de zuigerstang zachtjes in om een beetje lucht in de injectieflacon te injecteren. Draai de injectiespuit met de injectieflacon ondersteboven en trek de inhoud van de injectieflacon op in de spuit.
- Herhaal de bovenstaande procedure met de overige injectieflacons met gereconstitueerd geneesmiddel, om het gewenste volume te verkrijgen.
- Voor toediening, moet worden gezorgd voor een in-line filter met poriegrootte tussen 0,2 tot 5 micrometer. Zorg ervoor dat de spuit, de infuusslang en de in-lijn filter zijn voorbereid en ontdaan van lucht voor toediening.
- De injectiespuit met voldoende gereconstitueerd geneesmiddel is nu klaar voor toediening in een CE-gemarkeerde infuuspomp (groot genoeg voor een spuit van 50 ml).
- De infuuspomp mag uitsluitend worden bediend door ziekenhuispersoneel dat hiervoor is opgeleid.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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



## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 1996

Datum van laatste verlenging: 09 februari 2006

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage 1: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Kartonnen buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NovoSeven 1 mg  
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
eptacog alfa (geactiveerd)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

eptacog alfa (geactiveerd) 1 mg/injectieflacon (50 KIE/injectieflacon), 1 mg/ml na reconstitutie

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

natriumchloride, calciumchloridedihydraat, glycyglycine, polysorbaat 80, mannitol, sucrose, methionine, histidine, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Elke verpakking bevat:  
1 injectieflacon met poeder  
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel met apart een zuigerstang  
1 injectieflaconadapter voor reconstitutie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Intraveneus gebruik. Voor eenmalige toediening.  
Toediening moet bij voorkeur onmiddellijk na oplossen plaatsvinden.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Beschermen tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/006/008

**13. PARTIJNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

novoseven 1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVALOP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket voor injectieflacon met poeder**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

NovoSeven 1 mg  
Poeder voor injectie  
eptacog alfa (geactiveerd)  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor eenmalige injectie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 mg

**6. OVERIGE**

Novo Nordisk A/S



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVALOP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket voor voorgevulde spuit met oplosmiddel**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Oplosmiddel voor NovoSeven

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

1  
2  
3  
ml

Novo Nordisk A/S

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Kartonnen buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NovoSeven 2 mg  
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
eptacog alfa (geactiveerd)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

eptacog alfa (geactiveerd) 2 mg/injectieflacon (100 KIE/injectieflacon), 1 mg/ml na reconstitutie

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

natriumchloride, calciumchloridedihydraat, glycyglycine, polysorbaat 80, mannitol, sucrose, methionine, histidine, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Elke verpakking bevat:  
1 injectieflacon met poeder  
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel met apart een zuigerstang  
1 injectieflaconadapter voor reconstitutie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Intraveneus gebruik. Voor eenmalige toediening.  
Toediening moet bij voorkeur onmiddellijk na oplossen plaatsvinden.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Beschermen tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/006/009

**13. PARTIJNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

novoseven 2 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVALOP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket voor injectieflacon met poeder**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

NovoSeven 2 mg  
Poeder voor injectie  
eptacog alfa (geactiveerd)  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor eenmalige injectie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2 mg

**6. OVERIGE**

Novo Nordisk A/S

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVALOP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket voor voorgevulde spuit met oplosmiddel**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Oplosmiddel voor NovoSeven

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2 ml

**6. OVERIGE**

1  
2  
3  
ml

Novo Nordisk A/S

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Kartonnen buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NovoSeven 5 mg  
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
eptacog alfa (geactiveerd)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

eptacog alfa (geactiveerd) 5 mg/injectieflacon (250 KIE/injectieflacon), 1 mg/ml na reconstitutie

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

natriumchloride, calciumchloridedihydraat, glycyglycine, polysorbaat 80, mannitol, sucrose, methionine, histidine, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Elke verpakking bevat:  
1 injectieflacon met poeder  
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel met apart een zuigerstang  
1 injectieflaconadapter voor reconstitutie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Intraveneus gebruik. Voor eenmalige toediening.  
Toediening moet bij voorkeur onmiddellijk na oplossen plaatsvinden.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Beschermen tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/006/010

**13. PARTIJNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

novoseven 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVALOP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket voor injectieflacon met poeder**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

NovoSeven 5 mg  
Poeder voor injectie  
eptacog alfa (geactiveerd)  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor eenmalige injectie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 mg

**6. OVERIGE**

Novo Nordisk A/S



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVALOP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket voor voorgevulde spuit met oplosmiddel**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Oplosmiddel voor NovoSeven

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 ml

**6. OVERIGE**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
ml

Novo Nordisk A/S

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Kartonnen buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NovoSeven 8 mg  
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
eptacog alfa (geactiveerd)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

eptacog alfa (geactiveerd) 8 mg/injectieflacon (400 KIE/injectieflacon), 1 mg/ml na reconstitutie

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

natriumchloride, calciumchloridedihydraat, glycyglycine, polysorbaat 80, mannitol, sucrose, methionine, histidine, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Elke verpakking bevat:  
1 injectieflacon met poeder  
1 voorgevulde spuit met oplosmiddel met apart een zuigerstang  
1 injectieflaconadapter voor reconstitutie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Intraveneus gebruik. Voor eenmalige toediening.  
Toediening moet bij voorkeur onmiddellijk na oplossen plaatsvinden.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Beschermen tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/006/011

**13. PARTIJNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

novoseven 8 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVALOP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket voor injectieflacon met poeder**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

NovoSeven 8 mg  
Poeder voor injectie  
eptacog alfa (geactiveerd)  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor eenmalige injectie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

8 mg

**6. OVERIGE**

Novo Nordisk A/S

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVALOP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket voor gevulde spuit met oplosmiddel**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Oplosmiddel voor NovoSeven

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

8 ml

**6. OVERIGE**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
ml

Novo Nordisk A/S

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**NovoSeven 1 mg (50 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**NovoSeven 2 mg (100 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**NovoSeven 5 mg (250 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**NovoSeven 8 mg (400 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

eptacog alfa (geactiveerd)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is NovoSeven en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Ommezijde: Gebruiksaanwijzingen hoe NovoSeven te gebruiken

### **1. Wat is NovoSeven en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

NovoSeven is een bloedstollingsfactor. NovoSeven zorgt ervoor dat het bloed stolt op de plaats van de bloeding als de eigen stollingsfactoren van het lichaam niet werken.

NovoSeven wordt gebruikt voor de behandeling van bloedingen en voor het voorkómen van ernstige bloedingen na operaties of andere belangrijke ingrepen. Vroegtijdige behandeling met NovoSeven vermindert hoeveel en hoelang u bloedt. Het werkt in alle soorten bloedingen, waaronder gewrichtsbloedingen. Het vermindert de noodzaak om in het ziekenhuis opgenomen te worden en het aantal dagen van afwezigheid op het werk en op school.

Het wordt gebruikt bij bepaalde groepen mensen:

- als u met *hemofilie geboren* bent en niet normaal reageert op behandeling met factor VIII of factor IX
- als u *verworven hemofilie* heeft
- als u *factor VII-deficiëntie* heeft
- als u de *ziekte van Glanzmann* (trombasthenie) heeft (een bloedingsstoornis) en uw aandoening kan niet effectief behandeld worden met bloedplaatjestransfusie, of als bloedplaatjes niet direct beschikbaar zijn.

Een arts kan u ook NovoSeven geven voor de behandeling van hevige bloedingen na de bevalling van uw baby, zelfs als u geen bloedingsstoornis heeft.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
  - U bent allergisch voor muis-, hamster- of rundereiwit (zoals koemelk).
- Als bovenstaande op u van toepassing is, gebruik NovoSeven dan niet. Raadpleeg uw arts.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Verzeker u ervan, vóór behandeling met NovoSeven, dat uw dokter het weet:

- als u onlangs een operatie heeft ondergaan
  - als u onlangs een verbrijzelingsbreuk heeft gehad
  - als uw bloedvaten zijn vernauwd door een ziekte (atherosclerose)
  - als u een verhoogde kans heeft op bloedstolsels (trombose)
  - als u een ernstige leveraandoening heeft
  - als u een ernstige bloedinfectie heeft
  - als u aanleg heeft voor *gedissemineerde intravasculaire stolling* (DIS, een aandoening waarbij bloedstolsels zich in de bloedstroom ontwikkelen), moet u zorgvuldig worden gecontroleerd.
- Als één van deze aandoeningen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts voordat u de injectie gebruikt.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast NovoSeven nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik NovoSeven niet gelijktijdig met *protrombinecomplexconcentraten* of rFXIII. Neem contact op met uw arts voordat u NovoSeven gebruikt als u ook factor VIII- of IX-bevattende geneesmiddelen gebruikt.

Er is beperkte ervaring met het gebruik van NovoSeven samen met geneesmiddelen die *antifibrinolytica* worden genoemd (zoals aminocaproïnezuur of tranexaminezuur). Deze worden ook gebruikt om bloedingen te stoppen. Neem contact op met uw arts voordat u NovoSeven samen met deze geneesmiddelen gebruikt.

### Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed van NovoSeven op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Er is echter geen medische reden om te denken dat het uw reactievermogen zou aantasten.

### NovoSeven bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dit betekent dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Het NovoSeven poeder moet worden gemengd met het oplosmiddel en in een bloedvat worden ingespoten. Zie de ommezijde voor uitgebreide instructies.



### **Wanneer behandelt u uzelf?**

Begin zo snel mogelijk met de behandeling van een bloeding, bij voorkeur binnen 2 uur.

- Bij een lichte of matig ernstige bloeding, moet u uzelf zo snel mogelijk behandelen, bij voorkeur thuis.
- Bij een ernstige bloeding moet u contact opnemen met uw arts. Meestal worden ernstige bloedingen in het ziekenhuis behandeld en kunt u uzelf de eerste dosis NovoSeven op de weg ernaartoe geven.

Behandel uzelf niet langer dan 24 uur zonder uw arts te raadplegen.

- Vertel het uw arts of ziekenhuis zo snel mogelijk elke keer dat u NovoSeven heeft gebruikt.
- Als de bloeding niet binnen 24 uur is gestopt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Meestal heeft u zorg in het ziekenhuis nodig.

### **Dosis**

De eerste dosis moet zo snel mogelijk nadat een bloeding is begonnen worden ingespoten. Bespreek met uw arts wanneer u de injecties moet gebruiken en voor hoe lang.

De dosis zal door uw arts worden berekend op basis van uw lichaamsgewicht, lichamelijke conditie en het soort bloeding. Om het beste resultaat te bereiken, volgt u de voorgeschreven dosis zorgvuldig. Uw arts kan de dosis veranderen.

*Als u hemofilie heeft:*

De aanbevolen dosering is 90 microgram per kilogram lichaamsgewicht; u kunt de injectie elke 2-3 uur herhalen totdat de bloeding is gestopt.

Uw arts kan ook één enkele dosis van 270 microgram per kilogram lichaamsgewicht aanbevelen. Er is echter geen klinische ervaring met deze enkele dosis bij mensen ouder dan 65 jaar.

*Als u factor VII-deficiëntie heeft:*

De aanbevolen dosering is 15 tot 30 microgram per kilogram lichaamsgewicht per injectie.

*Als u de ziekte van Glanzmann (trombasthenie) heeft:*

De aanbevolen dosering is 90 microgram (80-120 microgram) per kilogram lichaamsgewicht per injectie.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u te veel NovoSeven heeft ingespoten, moet u onmiddellijk medisch advies vragen.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u vergeet NovoSeven in te spuiten of als u de behandeling wilt stoppen, raadpleeg dan uw arts.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen**

Zelden (*kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 behandelmomenten*)

- Allergische, overgevoeligheids- of anafylactische reacties. Verschijnselen zijn onder andere huiduitslag, jeuk, blozen en netelroos; piepende ademhaling of moeite met ademen; zich zwak of duizelig voelen en ernstige zwelling van de lippen, de keel of op de plaats van de injectie.
- Bloedstolsels in de hartslagaders (die zouden kunnen leiden tot een hartaanval of angina), in de hersenen (die zouden kunnen leiden tot een beroerte) of in de ingewanden of in de nieren. Verschijnselen zijn onder andere hevige pijn op de borst, kortademigheid, verwardheid, moeite met spreken of bewegen (verlamming) of buikpijn.

Soms (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 behandelmomenten)

- Bloedstolsels in de bloedvaten van de longen, benen, lever, nieren of op de plaats van de injectie. Verschijnselen zijn onder andere moeite met ademen, rode en pijnlijke zwelling in het been en buikpijn.
  - Te weinig resultaat of verminderd effect van de behandeling.
- Als u een van deze ernstige bijwerkingen bemerkt, zoek dan onmiddellijk medische hulp. Leg uit dat u NovoSeven heeft gebruikt.

Herinner uw arts eraan als u in het verleden last heeft gehad van allergische reacties omdat u mogelijk zorgvuldiger gecontroleerd moet worden. In de meeste gevallen van bloedstolsels hadden de patiënten aanleg voor stoornissen in de bloedstolling.

### **Andere zeldzame bijwerkingen**

(kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 behandelmomenten)

- misselijkheid
- hoofdpijn
- veranderingen in de uitkomst van sommige lever- en bloedtestuitslagen.

### **Andere soms voorkomende bijwerkingen**

(kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 behandelmomenten)

- allergische huidreacties waaronder uitslag, jeuk en netelroos
- koorts.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het kartonnen doosje na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaar poeder en oplosmiddel beneden 25°C.
- Bewaar poeder en oplosmiddel beschermd tegen licht.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Gebruik NovoSeven onmiddellijk na het mengen van het poeder met het oplosmiddel om besmetting te voorkomen. Als u het niet onmiddellijk kunt gebruiken na het mengen moet u het in de injectieflacon, met daarop de injectieflaconadapter en de spuit nog bevestigd, bewaren in de koelkast bij 2°C tot 8°C gedurende maximaal 24 uur. De gemengde NovoSeven-oplossing niet in de vriezer bewaren en bewaar het beschermd tegen licht. Bewaar de oplossing niet zonder advies van uw arts of verpleegkundige.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is recombinant stollingsfactor VIIa (geactiveerd eptacog alfa).
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, calciumchloridedihydraat, glycyglycine, polysorbaat 80, mannitol, sucrose, methionine, zoutzuur, natriumhydroxide. De stoffen in het oplosmiddel zijn histidine, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

Het poeder voor oplossing voor injectie bevat: 1 mg/injectieflacon (overeenkomend met 50 KIE/injectieflacon), 2 mg/injectieflacon (overeenkomend met 100 KIE/injectieflacon), 5 mg/injectieflacon (overeenkomend met 250 KIE/injectieflacon) of 8 mg/injectieflacon (overeenkomend met 400 KIE/injectieflacon).

Na mengen, bevat 1 ml oplossing 1 mg eptacog alfa (geactiveerd).

1 KIE is gelijk aan 1.000 IE (Internationale Eenheden).

### Hoe ziet NovoSeven eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De injectieflacon met poeder bevat wit poeder en de voorgevulde spuit bevat een heldere kleurloze oplossing. De gemengde oplossing is kleurloos. Gebruik de gemengde oplossing niet als u deeltjes ziet of als het verkleurd is.

Iedere verpakking van NovoSeven bevat:

- 1 injectieflacon met wit poeder voor oplossing voor injectie
- 1 injectieflaconadapter
- 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel voor het klaarmaken van de oplossing
- 1 zuigerstang

Verpakkingsgrootten: 1 mg (50 KIE), 2 mg (100 KIE), 5 mg (250 KIE) en 8 mg (400 KIE).

U vindt de betreffende verpakkingsgrootte op de buitenverpakking.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Denemarken

### Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

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

## **Gebruiksaanwijzingen hoe NovoSeven te gebruiken**

### **LEES DEZE AANWIJZINGEN GOED VOORDAT U NOVOSEVEN GEBRUIKT**

NovoSeven wordt geleverd als een poeder. Vóór injectie (toediening) moet het worden gemengd met het oplosmiddel dat wordt geleverd in de spuit. Het oplosmiddel is een histidineoplossing. De gemengde NovoSeven moet in uw bloedvat worden ingespoten (intraveneuze injectie). De materialen in deze verpakking zijn ontworpen om NovoSeven te mengen en in te spuiten.

U heeft ook een toedieningsset (slang en vliedernaald, steriele alcoholdoekjes, gaasjes en pleisters) nodig. Deze hulpmiddelen zijn niet ingesloten in de NovoSeven verpakking.

**Gebruik het materiaal niet zonder goede training van uw arts of verpleegkundige.**

**Was altijd uw handen en verzeker u ervan dat uw werkruimte schoon is.**

Als u medicatie klaarmaakt en meteen rechtstreeks in de ader injecteert, is het belangrijk **om een schone en ziektekiemvrije (aseptische) werkwijze** te hanteren. Een verkeerde werkwijze kan ziektekiemen introduceren die het bloed kunnen infecteren.

**Open de materialen niet totdat u klaar bent om deze te gebruiken.**

**Gebruik de materialen niet als ze gevallen zijn, of als ze beschadigd zijn.** Gebruik dan een nieuwe verpakking.

**Gebruik de materialen niet na de uiterste houdbaarheidsdatum.** Gebruik dan een nieuwe verpakking. De uiterste houdbaarheidsdatum staat gedrukt na 'EXP' op het kartonnen doosje, op de injectieflacon, op de injectieflaconadapter en op de voorgevulde spuit.

**Gebruik geen materialen als u vermoedt dat deze besmet zijn.** Gebruik dan een nieuwe verpakking.

**Doe geen enkel onderdeel weg totdat u de gemengde oplossing heeft geïnjecteerd.**

**De materialen zijn voor eenmalig gebruik.**

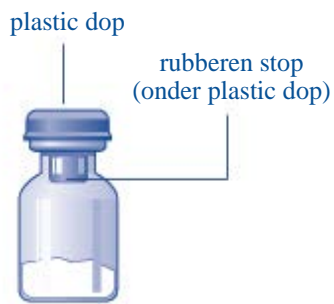
### **Inhoud**

De verpakking bevat:

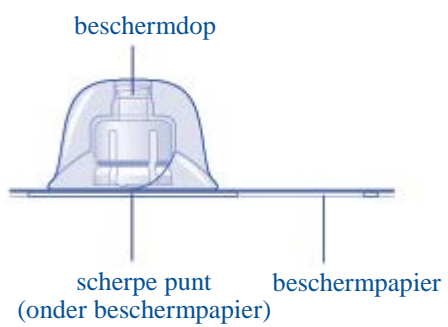
- 1 injectieflacon met NovoSeven poeder
- 1 injectieflaconadapter
- 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel
- 1 zuigerstang (voor in de spuit)

## Overzicht

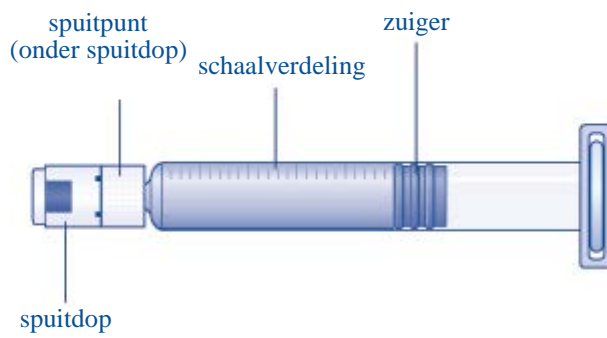
### Injectieflacon met NovoSeven poeder



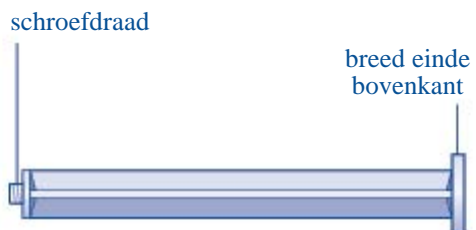
### Injectieflaconadapter



### Voorgevulde spuit met oplosmiddel

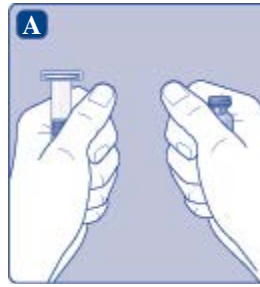


### Zuigerstang



## 1. Klaarmaken van de injectieflacon en de spuit

- **Pak het aantal NovoSeven verpakkingen dat nodig is.**
- **Controleer de houdbaarheidsdatum.**
- **Controleer de naam, sterkte en kleur** van de verpakking en verzeker u ervan dat het het juiste geneesmiddel bevat.
- **Was uw handen** en laat ze goed drogen aan de lucht of gebruik een schone handdoek.
- Haal de injectieflacon, de injectieflaconadapter en de voorgevulde spuit uit de doos. **Laat de zuigerstang onaangerod in de doos.**
- **Laat de injectieflacon en de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen** (niet boven 37°C). U kunt dit doen door deze in uw handen te houden tot ze zo warm aanvoelen als uw handen.
- **Gebruik geen enkele andere manier om de injectieflacon en de voorgevulde spuit op te warmen.**




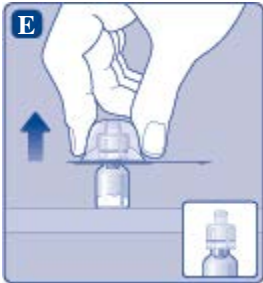
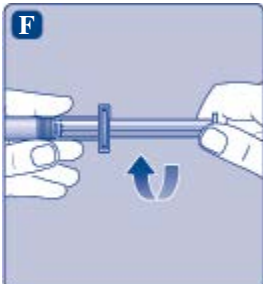

- **Verwijder de plastic dop** van de injectieflacon. **Als de plastic dop loszit of ontbreekt, gebruik de injectieflacon dan niet.**
- **Reinig de rubberen stop** met een steriel alcoholdoekje en laat deze voor gebruik enkele seconden aan de lucht drogen om er zeker van te zijn dat deze zo ziektekienvrij als mogelijk is.
- **Raak de rubberen stop niet met uw vingers aan omdat dit ziektekiemen kan overbrengen.**






## 2. Bevestig de injectieflaconadapter

- **Verwijder het bescherm papier** van de injectieflaconadapter.
- Gebruik de injectieflaconadapter niet als het bescherm papier niet helemaal dichtgeplakt is of als het gescheurd is.**



<p><b>Haal de injectieflaconadapter niet met uw vingers uit de beschermdop.</b> Als u de scherpe punt van de injectieflaconadapter aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgebracht.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Plaats de injectieflacon op een platte en stevige ondergrond.</b></li> <li>• <b>Draai de beschermdop om en druk de injectieflaconadapter op de injectieflacon.</b></li> </ul> <p><b>Haal de injectieflaconadapter niet meer van de injectieflacon als deze bevestigd is.</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Knijp zachtjes in de beschermdop met uw duim en wijsvinger zoals op de tekening weergegeven is.</b></li> </ul> <p><b>Verwijder de beschermdop van de injectieflaconadapter.</b></p> <p><b>Haal de injectieflaconadapter niet van de injectieflacon</b> terwijl u de beschermdop verwijdert.</p>	
<p><b>3. Bevestig de zuigerstang in de spuit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pak de zuigerstang vast bij het brede uiteinde van de bovenkant en haal deze uit de kartonnen doos. <b>Raak de uiteinden of het schroefdraad van de zuigerstang niet aan.</b> Als u de uiteinden of het schroefdraad aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgebracht.</li> </ul> <p>Bevestig de zuigerstang <b>onmiddellijk</b> aan de spuit door hem met de klok mee in de zuiger van de voorgevulde spuit te draaien totdat u weerstand voelt.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Verwijder de dop van de voorgevulde spuit door deze te buigen totdat deze afbreekt bij de perforatierand.</b></li> </ul> <p><b>Raak de punt van de spuit onder de spuitdop niet aan.</b> Als u de punt van de spuit aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgebracht.</p> <p><b>Als de dop van de spuit loszit of ontbreekt, gebruik de voorgevulde spuit dan niet.</b></p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schroef de voorgevulde spuit stevig op de injectieflaconadapter totdat u weerstand voelt.</b></li> </ul>	
<p><b>4. Meng het poeder met het oplosmiddel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Houd de voorgevulde spuit een beetje schuin</b> met de injectieflacon naar beneden gericht.</li> <li>• <b>Druk de zuigerstang in</b> om alle oplosmiddel in de injectieflacon te spuiten.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Houd de zuigerstang ingedrukt en draai de injectieflacon rustig rond</b> tot alle poeder is opgelost.</li> </ul> <p><b>Schud de injectieflacon niet omdat dit schuimen veroorzaakt.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Controleer de gemengde oplossing.</b> Deze moet kleurloos zijn. <b>Als u zichtbare deeltjes of verkleuring ziet mag u het niet gebruiken.</b> Gebruik dan een nieuwe verpakking.</li> </ul>	
<p><b>Gebruik de gemengde NovoSeven onmiddellijk</b> om infecties te voorkomen.</p> <p><b>Als u het niet onmiddellijk kunt gebruiken,</b> zie rubriek 5 <i>Hoe bewaart u dit middel</i> aan de ommezijde van deze bijsluiter. Bewaar de gemengde oplossing niet zonder advies van uw arts of verpleegkundige.</p> <p><b>(I)</b> Als u een hogere dosis nodig heeft dan 1 injectieflacon bevat, herhaal dan stappen <b>A</b> tot en met <b>J</b> met extra injectieflacons, injectieflaconadapters en voorgevulde spuiten totdat u de benodigde dosis heeft bereikt.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Houd de zuigerstang volledig ingedrukt.</b></li> <li>• <b>Keer de spuit met de injectieflacon erop ondersteboven.</b></li> <li>• <b>Druk niet meer op de zuigerstang en laat deze langzaam terugglijden</b> terwijl de spuit zich vult met de gemengde oplossing.</li> </ul>	



- **Trek de zuigerstang een beetje naar beneden** om de gemengde oplossing in de spuit te zuigen.
- In het geval dat u maar een deel van de gemengde oplossing nodig heeft, gebruik dan de schaalverdeling op de spuit om te zien hoeveel van de gemengde oplossing u uit de injectieflacon neemt, zoals verteld door uw arts of verpleegkundige.
- Als er op enig moment te veel lucht in de spuit zit, spuit de lucht dan terug in de injectieflacon.
- **Tik zachtjes op de spuit**, terwijl u de injectieflacon ondersteboven houdt, zodat eventuele luchtbellen naar boven gaan.
- **Duw de zuigerstang langzaam in** totdat alle luchtbellen verdwenen zijn.



- **Schroef de injectieflaconadapter** met daarop de injectieflacon **los**.
- **Raak de punt van de spuit niet aan**. Als u de punt van de spuit aanraakt, kunnen ziektekiemen van uw vingers worden overgebracht.



**Het injecteren van NovoSeven met voorgevulde spuit middels naadloze verbindingstukken voor intraveneuze (IV) katheters**

**Waarschuwing:** De voorgevulde injectiespuit is gemaakt van glas en is ontworpen om compatibel te zijn met standaard luer-lock aansluitingen. Sommige naadloze verbindingstukken met een inwendige scherpe punt zijn incompatibel met de voorgevulde injectiespuit. Deze incompatibiliteit kan toediening van het geneesmiddel verhinderen en/of resulteren in beschadiging van het naadloze verbindingstuk.

Volg de gebruiksinstructies voor het naadloze verbindingstuk. Toediening via een naadloos verbindingstuk kan optrekking van de bereide oplossing in een plastic, steriele, standaard 10 ml luer-lock injectiespuit vereisen. Dit dient direct na stap J gedaan te worden.

## 5. Inspuiten van de gemengde oplossing

NovoSeven is nu klaar om in uw bloedvat te worden ingespoten.

- Spuit de gemengde oplossing in zoals verteld door uw arts of verpleegkundige.
- Spuit langzaam in gedurende 2 tot 5 minuten.

De oplossing injecteren middels een centraal veneus toegangshulpmiddel (CVAD) zoals een centraal veneuze katheter of een subcutane poort:

- Hanteer een schone en ziektekiempvrije (aseptische) werkwijze. Volg de instructies voor correct gebruik van uw verbindingstuk en CVAD in overleg met uw arts of verpleegkundige.
- Voor het injecteren in een CVAD kan het gebruik van een 10 ml plastic spuit nodig zijn om de gemengde vloeistof op te trekken.
- Als de CVAD-slang gespoeld moet worden voor of na de NovoSeven injectie, gebruik dan een natriumchloride 9 mg/ml oplossing voor injectie.

### Weggoeien

- Gooi, **na het inspuiten**, de spuit met de toedieningsset, de injectieflacon met de injectieflaconadapter, ongebruikt NovoSeven en andere afvalmaterialen op een **veilige manier weg** zoals verteld door uw arts of verpleegkundige.
- Gooi het niet weg met het huishoudelijk afval.



**Haal het materiaal niet uit elkaar voordat u het weggooit.**

**Gebruik het materiaal niet opnieuw.**