

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 1 mg (50 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile  
NovoSeven 2 mg (100 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile  
NovoSeven 5 mg (250 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile  
NovoSeven 8 mg (400 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### NovoSeven 1 mg (50 KUI)

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 1 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 50 KUI/flaconcino).

### NovoSeven 2 mg (100 KUI)

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 2 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 100 KUI/flaconcino).

### NovoSeven 5 mg (250 KUI)

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 5 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 250 KUI/flaconcino).

### NovoSeven 8 mg (400 KUI)

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 8 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 400 KUI/flaconcino).

1 KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Eptacog alfa (attivato) è il fattore VIIa (rFVIIa) ricombinante della coagulazione con una massa molecolare di circa 50.000 dalton prodotto con cellule renali di criceto neonato (cellule BHK) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Dopo la ricostituzione, il prodotto contiene 1 mg/ml di eptacog alfa (attivato) quando ricostituito con il solvente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca. Solvente: soluzione limpida incolore. La soluzione ricostituita ha un pH approssimativamente uguale a 6.0.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoSeven è indicato per il trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti

- in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB)
- in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnesticamente intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX

- in pazienti con emofilia acquisita
- in pazienti con deficit del fattore VII congenito
- in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata o dove le piastrine non sono prontamente disponibili.

Emorragia postpartum severa

NovoSeven è indicato per il trattamento dell'emorragia postpartum severa, quando i medicinali uterotonici non sono sufficienti a raggiungere l'emostasi.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi della coagulazione.

Nella gestione di una emorragia postpartum severa, deve essere consultato un adeguato team multidisciplinare che includa oltre gli ostetrici, anche anestesisti, specialisti di terapia intensiva e/o ematologi. Le pratiche di gestione standard devono restare attive, in base alle esigenze del singolo paziente. Si raccomanda il mantenimento di un'adeguata concentrazione di fibrinogeno e un'adeguata conta piastrinica per ottimizzare i benefici del trattamento con NovoSeven.

#### **Posologia**

*Emofilia A o B con inibitori o quando si prevede una risposta anamnesticamente intensa*

##### Dose

NovoSeven deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza di un episodio emorragico. Si raccomanda una dose iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo somministrato in bolo endovenoso. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, ulteriori iniezioni possono essere ripetute. La durata del trattamento e l'intervallo tra le somministrazioni varia a seconda della gravità dell'emorragia, delle procedure invasive o dell'intervento chirurgico eseguito.

##### Popolazione pediatrica

L'esperienza clinica attuale non giustifica in generale una differenza di dosaggio nei bambini rispetto agli adulti, sebbene la clearance nei bambini sia più rapida che negli adulti. Pertanto, nei pazienti pediatrici possono essere necessarie dosi di rFVIIa più elevate per ottenere concentrazioni plasmatiche simili a quelle dei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2).

##### Intervallo di somministrazione

Inizialmente ogni 2 - 3 ore per ottenere l'emostasi.

Se è necessario continuare la terapia, una volta raggiunta un'emostasi efficace, l'intervallo di somministrazione può essere aumentato ad ogni 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui il trattamento è indicato.

##### Episodi emorragici da lievi a moderati (incluso trattamento domiciliare)

L'intervento precoce è risultato essere efficace nel trattamento degli episodi emorragici articolari, muscolari e mucocutanei, da lievi a moderati. Si possono raccomandare due regimi di dosaggio:

- 1) Da due a tre iniezioni di 90 µg per kg di peso corporeo somministrate ad intervalli di tre ore. Se viene richiesto un trattamento ulteriore, può essere somministrata un'altra dose di 90 µg per kg di peso corporeo.
- 2) Una singola iniezione di 270 µg per kg di peso corporeo.

La durata del trattamento domiciliare non deve protrarsi oltre le 24 ore. La prosecuzione del trattamento domiciliare può essere considerata solo dopo aver consultato il centro per il trattamento dell'emofilia.

Non vi è esperienza clinica riguardo la somministrazione di una singola dose di 270 µg per kg di peso corporeo in pazienti anziani.

#### Episodi emorragici gravi

Si raccomanda un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo che può essere somministrato durante il trasporto nell'ospedale presso il quale il paziente viene solitamente trattato. La successiva somministrazione varia secondo il tipo e la gravità della emorragia. La frequenza di somministrazione deve essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1 - 2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2-3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

#### Procedura invasiva/intervento chirurgico

Un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo va somministrato immediatamente prima dell'intervento. La dose deve essere ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2 - 3 ore per le prime 24 - 48 ore, in relazione al tipo di intervento effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento deve protrarsi per 6 - 7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2 - 4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6 - 8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2 - 3 settimane fino a guarigione.

#### *Emofilia acquisita*

#### Dose e intervallo tra le somministrazioni

NovoSeven deve essere somministrato appena possibile dopo l'inizio dell'episodio emorragico. La dose iniziale raccomandata, somministrata per iniezione in bolo endovenoso, è di 90 µg per kg di peso corporeo. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, possono essere somministrate ulteriori iniezioni, se richieste. La durata del trattamento e l'intervallo tra le iniezioni dipendono dalla gravità dell'emorragia, dalle procedure invasive o dall'intervento chirurgico effettuato. L'intervallo iniziale tra le somministrazioni deve essere di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l'emostasi, l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene che il trattamento sia indicato.

#### *Deficit di fattore VII*

#### Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione

Il range di dosaggio raccomandato per il trattamento di episodi emorragici negli adulti e nei bambini e per la prevenzione dell'emorragia in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 15 - 30 µg per kg di peso corporeo ogni 4 - 6 ore fino a raggiungere l'emostasi. La dose e la frequenza delle somministrazioni varia da paziente a paziente.

#### *Popolazione pediatrica*

Sono disponibili limitate esperienze cliniche nella profilassi a lungo termine nella popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni di età che presentava un fenotipo clinico grave (vedere paragrafo 5.1).

La dose e la frequenza delle somministrazioni per la profilassi si basa su risposte cliniche e varia da paziente a paziente.

#### *Tromboastenia di Glanzmann*

#### Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione

La dose raccomandata per il trattamento di episodi emorragici e per la prevenzione dei sanguinamenti in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 90 µg (range 80 - 120 µg) per kg di peso corporeo, con intervalli di 2 ore (1,5 - 2,5 ore). Per garantire un'emostasi efficace, è necessario somministrare un minimo di 3 dosi. La via di somministrazione raccomandata è la

somministrazione in bolo endovenoso poiché si può manifestare una mancanza di efficacia in associazione all'infusione continua.

Per quei pazienti che non sono refrattari, le piastrine sono la prima linea di trattamento per la Tromboastenia di Glanzmann.

Emorragia postpartum severa

#### Range di dosaggio e intervallo di somministrazione

La dose raccomandata per il trattamento di episodi emorragici è di 60-90 µg per kg di peso corporeo somministrato in bolo endovenoso. Il picco di attività coagulante è atteso a 10 minuti. Può essere somministrata una seconda dose in base alla risposta clinica del singolo paziente.

In caso di risposta emostatica insufficiente, una seconda dose può essere somministrata dopo 30 minuti.

#### **Modo di somministrazione**

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Somministrare la soluzione in bolo endovenoso in 2 - 5 minuti.

#### *Monitoraggio del trattamento – analisi di laboratorio*

Non è necessario monitorare la terapia con NovoSeven. Il dosaggio deve essere stabilito in base alla gravità delle condizioni emorragiche e alla risposta clinica alla somministrazione di NovoSeven.

Dopo la somministrazione di rFVIIa, il tempo di protrombina (PT) e il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) si riducono, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione tra PT e aPTT e l'efficacia clinica di rFVIIa.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alle proteine bovine, di topo o di criceto.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere espresso in modo più esteso del normale, vi può essere un rischio di sviluppo di eventi trombotici o di induzione della coagulazione intravascolare disseminata (CID) in associazione al trattamento con NovoSeven.

Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o CID. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere esercitata cautela nella somministrazione di NovoSeven in pazienti con una storia di patologia coronarica, di disturbi epatici, dopo interventi chirurgici, in donne in gravidanza o peripartum, in neonati e in pazienti a rischio di eventi tromboembolici o CID. In ognuna di queste situazioni, il potenziale beneficio del trattamento con NovoSeven deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicazioni.

Nell'emorragia postpartum severa e in gravidanza, le condizioni cliniche (parto, emorragia severa, trasfusione, CID, procedure chirurgiche/invasive e coagulopatia) sono noti fattori che contribuiscono al rischio tromboembolico; e in particolare al rischio tromboembolico venoso associato alla somministrazione di NovoSeven (vedere paragrafo 4.8).

Poiché NovoSeven, come fattore VIIa della coagulazione ricombinante, può contenere tracce di IgG murine, IgG bovine ed altre proteine residue di coltura (proteine del siero di criceto e bovino), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo medicinale possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine. In tali casi deve essere considerato il trattamento con antistaminici e.v.

Se si verificano reazioni allergiche o reazioni anafilattiche, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock, devono essere attuati i trattamenti medici standard. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni di ipersensibilità. Se tali sintomi si verificano, si raccomanda ai pazienti di sospendere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico.

In caso di emorragie severe il medicinale deve essere somministrato preferibilmente in centri specializzati nel trattamento di pazienti emofiliaci con inibitori ai fattori VIII o IX della coagulazione, o se ciò non è possibile, in stretta collaborazione con un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Se l'emorragia non è tenuta sotto controllo è obbligatorio il trattamento ospedaliero. I pazienti o coloro che si occupano della loro assistenza devono informare il medico/l'ospedale di riferimento di tutti gli impieghi di NovoSeven non appena possibile.

Nei pazienti con deficit di fattore VII devono essere monitorati il tempo di protrombina e per l'attività coagulante del fattore VII prima e dopo la somministrazione di NovoSeven. Nel caso in cui l'attività del fattore VIIa non raggiunga i livelli attesi o l'emorragia non è controllata dopo le dosi raccomandate, si può sospettare la formazione di anticorpi e deve essere eseguita un'analisi anticorpale. Eventi trombotici sono stati segnalati in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven durante interventi chirurgici ma il rischio di trombosi in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven non è noto (vedere paragrafo 5.1).

#### Contenuto di sodio

Il medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per iniezione, indicando che è essenzialmente 'senza sodio'.

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.

È stato riportato che gli antifibrinolitici riducono la perdita di sangue associata ad interventi chirurgici in pazienti emofiliaci, specialmente in chirurgia ortopedica e negli interventi che riguardano regioni ricche di attività fibrinolitica, come il cavo orale. Gli antifibrinolitici sono usati anche per ridurre la perdita di sangue nelle donne con emorragia postpartum. Tuttavia, l'esperienza nella somministrazione di antifibrinolitici in concomitanza con il trattamento con rFVIIa è limitata.

Sulla base di uno studio non-clinico (vedere paragrafo 5.3) si raccomanda di non combinare rFVIIa e rFXIII. Non ci sono dati clinici disponibili sull'interazione tra rFVIIa e rFXIII.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

In misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di NovoSeven durante la gravidanza. Dati su un numero limitato di gravidanze esposte secondo indicazioni approvate indicano l'assenza di effetti negativi del rFVIIa sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Fino ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici. Studi compiuti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

## Allattamento

Non è noto se rFVIIa venga escreto nel latte materno. L'escrezione di rFVIIa nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con NovoSeven deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con NovoSeven per la donna.

## Fertilità

Dati provenienti da studi non-clinici e post marketing non indicano effetti negativi del rFVIIa sulla fertilità maschile e femminile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate sono ridotta risposta terapeutica, piressia, eruzione cutanea, eventi tromboembolici arteriosi, prurito e orticaria. Queste reazioni sono riportate come non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

#### Tabella delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate durante gli studi clinici e provenienti da segnalazioni spontanee (post-marketing). In ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente. Le reazioni avverse al farmaco post-marketing (non quelle degli studi clinici) sono elencate con una frequenza "non nota".

Studi clinici condotti su 484 pazienti (incluso 4297 episodi di trattamento) con emofilia A e B, emofilia acquisita, deficit di fattore VII e tromboastenia di Glanzmann mostrano che le reazioni avverse al farmaco sono comuni ( $\geq 1/100$   $< 1/10$ ). Essendo il numero totale di episodi di trattamento negli studi clinici inferiore a 10.000, la frequenza di reazione avversa al farmaco più bassa possibile che può essere assegnata è rara ( $\geq 1/10.000$   $< 1/1.000$ ).

Le reazioni avverse al farmaco più frequenti sono piressia ed eruzione cutanea (non comune:  $\geq 1/1.000$   $< 1/100$ ), e le reazioni avverse al farmaco più gravi includono gli eventi tromboembolici venosi (non comune  $\geq 1/1.000$   $< 1/100$ ) ed eventi tromboembolici arteriosi (rara:  $\geq 1/10.000$   $< 1/1.000$ ).

Le frequenze delle reazioni avverse al farmaco sia gravi che non gravi sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi nella tabella seguente

**Tabella 1 Reazione avverse da studi clinici e segnalazioni spontanee (post-marketing)**

Sistema di classificazione MedDRA	Non comune ( $\geq 1/1.000$ $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$ )	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		– Coagulazione intravascolare disseminata (vedere paragrafo 4.4.) – Relativi risultati di laboratorio, compresi	

		elevati livelli di D-dimero e diminuiti livelli di AT (vedere paragrafo 4.4)	
		- Coagulopatia	
Patologie gastrointestinali		- Nausea	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	- Diminuizione della risposta terapeutica* - Piressia	- Reazione nella sede di iniezione incluso dolore al sito di iniezione	
Disturbi del sistema immunitario		- Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3 e 4.4)	- Reazione anafilattica
Esami diagnostici		- Aumenti dei prodotti di degradazione della fibrina - Aumenti dei livelli di alanina amnotransferasi, fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi e protrombina	
Patologie del sistema nervoso		- Mal di testa	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	- Eruzione cutanea (inclusa dermatite allergica ed esantema eritematoso) - Prurito e orticaria		- Vampate - Angioedema
Patologie vascolari	- Eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda, trombosi nella sede di iniezione e.v., embolia polmonare, eventi tromboembolici del fegato compresa trombosi della vena porta, trombosi venosa renale, tromboflebite superficiale e ischemia intestinale)	- Eventi tromboembolici arteriosi (infarto cerebrale, ischemia cerebrale, occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi dell'arteria renale, ischemia periferica, trombosi arteriosa periferica e ischemia intestinale) - Angina pectoris	- Trombo intracardiaco



\*E' stata riportata perdita di efficacia (diminuita risposta terapeutica). E' importante che il dosaggio di NovoSeven rispetti il dosaggio raccomandato come riportato nel paragrafo 4.2.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Formazione di anticorpi inibitori*

Nell'esperienza post-marketing, non sono stati segnalati anticorpi inibitori verso NovoSeven o fattore VII in pazienti con emofilia A o B. Lo sviluppo di anticorpi inibitori verso NovoSeven sono stati segnalati in un registro dello studio osservazionale post-marketing di pazienti con deficit congenito del FVII.

Negli studi clinici in pazienti con deficit di fattore VII, la formazione di anticorpi verso NovoSeven e fattore VII è la sola reazione avversa al farmaco segnalata (frequenza: comune ( $\geq 1/100 < 1/10$ )). In alcuni casi, gli anticorpi hanno mostrato un effetto inibitorio *in vitro*. Erano presenti fattori di rischio che possono aver contribuito allo sviluppo di anticorpi inclusi trattamenti precedenti con plasma umano e/o fattore VII plasma-derivato, grave mutazione del gene del fattore VII e sovradosaggio di NovoSeven. Nei pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven devono essere monitorati gli anticorpi verso il fattore VII (vedere paragrafo 4.4).

##### *Eventi tromboembolici - arteriosi e venosi*

Gli eventi tromboembolici arteriosi sono comuni ( $\geq 1/100 < 1/10$ ) quando NovoSeven è somministrato a pazienti al di fuori delle indicazioni approvate. Un rischio maggiore di eventi avversi tromboembolici arteriosi (vedere tabella: Patologie vascolari) (5,6% in pazienti trattati con NovoSeven rispetto al 3,0% in pazienti trattati con placebo) è stato osservato in una meta-analisi di dati raccolti da studi controllati con placebo condotti al di fuori delle indicazioni approvate in varie impostazioni cliniche, ciascuna delle quali prevedeva caratteristiche distinte del paziente e quindi diversi profili di rischio intrinseco.

Al di fuori delle indicazioni approvate, la sicurezza e l'efficacia di NovoSeven non sono state stabilite pertanto NovoSeven non deve essere usato in tali situazioni.

Gli eventi tromboembolici possono portare ad arresto cardiaco.

##### *Altre popolazioni particolari*

##### *Pazienti con emofilia acquisita*

Studi clinici condotti su 61 pazienti con emofilia acquisita per un totale di 100 episodi trattati, hanno mostrato che in questi pazienti alcune reazioni avverse al farmaco sono riportate più frequentemente (1% sulla base degli episodi di trattamento): eventi tromboembolici arteriosi (occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare), eventi tromboembolici venosi (embolia polmonare e trombosi venosa profonda), angina pectoris, nausea, ipertensione, rash eritematoso ed esami diagnostici sui livelli aumentati di prodotti della degradazione della fibrina.

##### *Donne con emorragia postpartum severa*

In uno studio clinico randomizzato in aperto, sono stati segnalati eventi tromboembolici venosi in 2 delle 51 pazienti trattate con una singola dose di NovoSeven (dose mediana 58  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) e in nessuna delle 33 pazienti non trattate con NovoSeven; non sono stati riportati eventi tromboembolici arteriosi in nessuno dei due gruppi.

In 4 studi non interventistici, sono stati segnalati eventi tromboembolici venosi in 3 delle 358 (0,8%) pazienti trattate con NovoSeven (intervallo di dose mediana 63-105  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) ed eventi tromboembolici arteriosi sono stati riportati in 1 (0,3%) paziente trattata con NovoSeven.

Per i fattori noti che contribuiscono al rischio tromboembolico associato alla gravidanza e a una emorragia postpartum severa, vedere paragrafo 4.4.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici non sono state studiate le dosi limite di tossicità di NovoSeven.

In 16 anni sono stati riportati quattro casi di sovradosaggio in pazienti con emofilia. La sola complicazione riportata legata ad un sovradosaggio era un lieve aumento transitorio della pressione arteriosa in un paziente di 16 anni trattato con 24 mg di rFVIIa invece che con 5,5 mg. Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato in pazienti con emofilia acquisita o tromboastenia di Glanzmann.

In pazienti con deficit di fattore VII, per cui la dose consigliata è 15 - 30 µg/kg di rFVIIa, un episodio di sovradosaggio è stato associato ad un evento trombotico (ictus occipitale) in un paziente anziano (> 80 anni) maschio trattato con una dose 10 - 20 volte superiore a quella raccomandata. Inoltre, lo sviluppo di anticorpi verso NovoSeven e FVII è stato associato ad un sovradosaggio in un paziente con deficit di fattore VII.

Lo schema del dosaggio non deve essere intenzionalmente aumentata al di sopra delle dosi raccomandate per mancanza di informazioni sui rischi aggiuntivi in cui si può incorrere.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Fattori della coagulazione. Codice ATC: B02BD08

#### Meccanismo d'azione

NovoSeven contiene il fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione include il legame del fattore VIIa con il fattore tissutale esposto. Questo complesso attiva il fattore IX nel fattore IXa e il fattore X nel fattore Xa, innescando la trasformazione di quantità ridotte di protrombina in trombina. La trombina porta all'attivazione delle piastrine e dei fattori V e VIII nel punto della lesione e alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. Dosi farmacologiche di NovoSeven attivano il fattore X direttamente sulla superficie delle piastrine attivate, localizzate nel punto della lesione, indipendentemente dal fattore tissutale. Questo risulta nella trasformazione della protrombina in grandi quantità di trombina indipendentemente dal fattore tissutale.

#### Effetti farmacodinamici

L'effetto farmacodinamico del fattore VIIa porta ad un incremento della formazione locale di fattore Xa, di trombina e di fibrina.

Il tempo per raggiungere il picco dell'attività coagulante dopo la somministrazione di NovoSeven è stato di circa 10 minuti in soggetti sani ed in pazienti con emofilia.

Un rischio teorico di sviluppo dell'attivazione sistemica della coagulazione non può essere completamente escluso in pazienti affetti da patologie predisponenti alla CID.

Efficacia clinica e sicurezza

### *Carenza congenita di FVII*

In un registro dello studio osservazionale (F7HAEM-3578) condotto su soggetti con deficit congenito di FVII, in 22 pazienti pediatriche (al di sotto dei 12 anni di età) con deficit di fattore VII e grave fenotipo clinico, la dose mediana per la profilassi a lungo termine contro il sanguinamento è stata di 30 µg/kg (da 17 µg/kg a 200 µg/kg; la dose usata più spesso è stata di 30 µg/kg in 10 pazienti) con una frequenza della dose mediana di 3 dosi a settimana (da 1 a 7; la frequenza della dose più spesso riportata è stata di 3 volte a settimana per 13 pazienti).

Nello stesso registro 3 pazienti su 91 pazienti chirurgici hanno avuto eventi tromboembolici.

### *Tromboastenia di Glanzman*

Un studio di registro osservazionale (F7HAEM-3521) ha compreso 133 soggetti con tromboastenia di Glanzmann trattati con NovoSeven. La dose mediana per infusione per trattamento di 333 episodi emorragici è stata di 90 µg/kg (da 28 a 450 µg/kg). NovoSeven è stato usato in 157 procedure chirurgiche, alla dose mediana di 92 µg/kg (fino a 270 µg/kg).

Il trattamento con NovoSeven, da solo o in combinazione con antifibrinolitici e/o piastrine, è stato definito efficace quando il sanguinamento è stato interrotto per almeno 6 ore. I tassi di efficacia sono stati rispettivamente dell'81% e dell'82% nei pazienti con refrattarietà positiva o negativa alle trasfusioni di piastrine e del 77% e 85%, rispettivamente, nei pazienti risultati positivi o negativi per gli anticorpi alle piastrine. Lo stato positivo indica almeno un test positivo ad ogni ammissione.

### *Emorragia postpartum severa*

L'efficacia e la sicurezza di NovoSeven sono state valutate in uno studio clinico multicentrico in aperto in 84 donne con emorragia postpartum severa. Le pazienti sono state randomizzate al trattamento con una singola dose di 60 µg/kg di NovoSeven (in aggiunta allo standard di cura; N=42) o alla terapia di riferimento (solo standard di cura; N=42), in seguito al fallimento dell'uterotonico (sulprostone). I gruppi di trattamento erano ben bilanciati in termini di caratteristiche demografiche e di trattamento dell'emorragia postpartum prima della randomizzazione. Il fibrinogeno e l'acido tranexamico facevano parte dello standard di cura. Le informazioni sull'uso di fibrinogeno/acido tranexamico erano disponibili da circa il 57% delle pazienti nel gruppo NovoSeven e dal 43% delle pazienti nel gruppo di riferimento. Da queste, circa il 40% delle pazienti in entrambi i gruppi ha ricevuto fibrinogeno/acido tranexamico. Il sanguinamento è stato considerato interrotto (cioè il trattamento ha avuto successo) quando il flusso sanguigno stimato è diminuito a meno di 50 ml ogni 10 minuti entro i 30 minuti successivi alla randomizzazione. Se l'emorragia era incontrollata o non trattabile, sono state prese in considerazione procedure invasive.

Nell'analisi primaria, un minor numero di donne nel gruppo NovoSeven (21 vs 35) ha avuto almeno una procedura di embolizzazione e/o legatura rispetto al gruppo di riferimento, corrispondente a una riduzione relativa del rischio statisticamente significativa del 40% per il gruppo NovoSeven rispetto al gruppo di riferimento (rischio relativo = 0,60 (intervallo di confidenza al 95%: 0,43 – 0,84, p=0,0012)).

Nel gruppo di riferimento, 8 delle 42 pazienti hanno ricevuto NovoSeven in ritardo come trattamento compassionevole nel tentativo di evitare l'isterectomia di salvataggio, che ha avuto successo in 2 casi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Soggetti sani*

#### *Distribuzione, eliminazione e linearità*

Usando il test di coagulazione sul fattore VII, la farmacocinetica di rFVIIa è stata studiata in 35 soggetti sani, caucasici e giapponesi, in uno studio a dosi crescenti. I soggetti erano divisi per sesso ed etnia e trattati con 40, 80 e 160 µg di rFVIIa per kg di peso corporeo (3 dosi per ciascuno) e/o placebo. La farmacocinetica è risultata molto simile tra i sessi e i gruppi etnici. Il volume di distribuzione

medio allo steady state oscillava tra 130 e 165 ml/kg, il valore medio di clearance era compreso tra 33,3 e 37,2 ml/h x kg.

L'emivita terminale media era tra 3,9 e 6,0 ore.

I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità di dose.

#### *Emofilia A e B con inibitori*

##### Distribuzione, eliminazione e linearità

Usando il test di coagulazione sul fattore VIIa, le proprietà farmacocinetiche di rFVIIa sono state studiate in 12 pazienti pediatrici (2 – 12 anni) e 5 pazienti adulti in stato di non sanguinamento.

Il volume di distribuzione medio allo steady state è stato di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti.

La clearance media è risultata essere di circa il 50% più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti (78 rispetto a 53 ml/h x kg), mentre l'emivita terminale media è risultata pari a 2,3 ore in entrambi i gruppi.

La clearance è correlata all'età, pertanto nei pazienti più giovani può essere maggiore del 50%.

La proporzionalità di dose è stata determinata nei bambini con dosi sperimentali di 90 e 180 µg per kg di peso corporeo, in accordo con i precedenti risultati a dosaggi inferiori (17,5 – 70 µg/kg di rFVIIa).

#### *Deficit di fattore VII*

##### Distribuzione ed eliminazione

La farmacocinetica dopo singola dose di rFVIIa, 15 e 30 µg per kg di peso corporeo, non ha mostrato differenze significative tra le due dosi utilizzate relativamente ai parametri indipendenti dalla dose:

Volume di distribuzione allo steady state (280 – 290 ml/kg), emivita (2,82 – 3,11 h), clearance corporea totale (70,8 – 79,1 ml/h x kg), tempo medio di permanenza (3,75 – 3,80 h).

In vivo, il recupero medio nel plasma è stato pari al 20% circa.

#### *Tromboastenia di Glanzmann*

La farmacocinetica di NovoSeven nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann non è stata ancora studiata; tuttavia, si prevedono comportamenti simili a quelli riscontrati nei pazienti con emofilia A e B.

#### *Emorragia postpartum severa*

La farmacocinetica di NovoSeven nelle pazienti con emorragia postpartum severa non è stata studiata.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Tutti i risultati del programma di sicurezza preclinica sono stati correlati agli effetti farmacologici di rFVIIa.

In un avanzato modello sperimentale cardiovascolare condotto su scimmie cynomolgus, un potenziale effetto sinergico del trattamento combinato di rFXIII e rFVIIa, a dosi inferiori rispetto alla somministrazione dei singoli componenti, si è manifestato con un'eccessiva risposta farmacologica (trombosi e morte).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Sodio cloruro

Calcio cloruro diidrato

Glicilglicina  
Polisorbato 80  
Mannitolo  
Saccarosio  
Metionina  
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

#### Solvente

Istidina  
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

## **6.3 Periodo di validità**

Il periodo di validità in confezionamento integro è 3 anni quando il prodotto è conservato sotto 25°C.

#### Flaconcino

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 6 ore a 25°C e 24 ore a 5°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non si devono superare le 24 ore a temperatura 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate. La soluzione ricostituita deve essere conservata nel flaconcino.

In siringa (50 ml polipropilene) esclusivamente in ambiente ospedaliero

La ricostituzione deve avvenire in condizioni asettiche controllate e validate da personale adeguatamente formato. In queste condizioni, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a 25°C se conservata in una siringa da 50 ml (polipropilene). Se non utilizzato immediatamente, le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e il tempo di conservazione in uso non deve essere più lungo di quanto sopra indicato.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

- Conservare polvere e solvente al di sotto di 25°C.
- Conservare polvere e solvente al riparo dalla luce.
- Non congelare.
- Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Il solvente di NovoSeven è fornito in una siringa preriempita. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### La confezione di NovoSeven 1 mg (50 KUI)/NovoSeven 2 mg (100 KUI) contiene

- 1 flaconcino (2 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
- 1 siringa preriempita (3 ml) con solvente per la ricostituzione
- 1 stantuffo
- 1 adattatore per flaconcino, con un filtro particolato integrato con pori di dimensione di 25 micrometri.

La confezione di NovoSeven 5 mg (250 KUI)/NovoSeven 8 mg (400 KUI) contiene

- 1 flaconcino (12 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
- 1 siringa preriempita (10 ml) con solvente per la ricostituzione
- 1 stantuffo
- 1 adattatore per flaconcino, con un filtro particolato integrato con pori di dimensione di 25 micrometri

Flaconcino: flaconcino di vetro di tipo I chiuso con un tappo di gomma clorobutilica coperto con un cappuccio di alluminio. Il flaconcino chiuso è provvisto di un cappuccio anti-manomissione staccabile di polipropilene.

Siringa preriempita: canna di vetro di tipo I con un corpo mobile di polipropilene e uno stantuffo di gomma bromobutilica. Il cappuccio della siringa è costituito da gomma bromobutilica e da un sigillo di garanzia staccabile di polipropilene.

Stantuffo: in polipropilene.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il solvente di NovoSeven è fornito in una siringa preriempita. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Seguire le procedure come descritto sotto.

### Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita:

Usare sempre una tecnica asettica.

#### *Ricostituzione*

- Il flaconcino di NovoSeven polvere e la siringa preriempita con il solvente devono essere a temperatura ambiente durante la ricostituzione. Rimuovere il cappuccio di plastica dal flaconcino. Se il cappuccio è mancante o perso, non usare il flaconcino. Pulire il tappo di gomma sul flaconcino con tamponi con alcool e lasciare asciugare prima dell'uso. Non toccare il tappo di gomma dopo averlo pulito.
- Rimuovere il sigillo protettivo dall'adattatore per il flaconcino. Non togliere l'adattatore dal cappuccio protettivo. Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non utilizzare l'adattatore. Girare il cappuccio protettivo, e agganciare l'adattatore del flaconcino sul flaconcino. Premere leggermente il cappuccio di protezione con il pollice e l'indice. Togliere il cappuccio protettivo dall'adattatore.
- Avvitare lo stantuffo in senso orario al pistone all'interno della siringa pre-riempita fino a sentire resistenza. Togliere il cappuccio della siringa dalla siringa pre-riempita piegando verso il basso fino alla rottura. Non toccare la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa. Se il cappuccio della siringa è allentato o mancante, non usare la siringa pre-riempita.
- Avvitare la siringa pre-riempita saldamente al flaconcino fino a sentire resistenza. Tenere la siringa pre-riempita leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Spingere lo stantuffo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino. Tenere lo stantuffo premuto e ruotare il flaconcino delicatamente fino a quando tutta la polvere non si scioglie. Non agitare il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma.

Se è necessaria una dose maggiore, ripetere la procedura con altri flaconcini, siringhe pre-riempite e adattatori per il flaconcino.

La soluzione ricostituita di NovoSeven è incolore e deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per la presenza di particelle e alterazione del colore.

Si raccomanda l'uso di NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

### *Somministrazione*

- Tenere lo stantuffo premuto a fondo. Ruotare la siringa con il flaconcino rivolto verso il basso. Smettere di premere lo stantuffo e lasciarlo tornare indietro da solo, mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa. Tirare lo stantuffo leggermente verso il basso per aspirare la soluzione miscelata nella siringa.
- Tenendo il flaconcino rivolto verso il basso, picchiettare delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto. Spingere lo stantuffo lentamente fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite.  
Se non è richiesta l'intera dose, usare la scala sulla siringa per vedere quanta soluzione miscelata è somministrata.
- Svitare l'adattatore con il flaconcino.
- NovoSeven è pronto per l'iniezione. Individuare un sito adatto e somministrare lentamente NovoSeven in vena per 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal sito di iniezione.

Gettare i materiali utilizzati. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### Procedura per l'unione di flaconcini per esclusivo uso ospedaliero:

Negli studi in vitro, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C in una siringa da 50 ml (polipropilene). La compatibilità con il prodotto è stata dimostrata per il sistema costituito da una siringa da 50 ml (polipropilene), un tubo per infusione da 2 m (polietilene) e filtri in linea con dimensione dei pori da 0,2 a 5 micrometri.

### *Unione di flaconcini (solo per uso ospedaliero):*

- Tutti i passaggi devono essere completati in condizioni asettiche controllate e validate da personale addestrato.
- Se non ricostituiti, raggruppati o usati come raccomandato, i tempi e le condizioni in uso precedenti l'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.
- Assicurarsi che venga utilizzato un adattatore per flaconcino.
- Ricostituire il prodotto come descritto sopra in *Ricostituzione*. Svitare la siringa vuota dall'adattatore per flaconcino e assicurarsi che un adattatore per flaconcino sia collegato al flaconcino contenente il prodotto ricostituito.
- Ripetere la procedura con il numero appropriato di flaconcini aggiuntivi, siringhe preriempite e adattatori per flaconcino.
- Aspirare circa 5 ml di aria sterile nella siringa da 50 ml (polipropilene). Avvitare saldamente la siringa sull'adattatore per flaconcino fino a quando non si avverte resistenza. Tenere la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Spingere delicatamente l'asta dello stantuffo per iniettare un po' d'aria nel flaconcino. Ruotare la siringa con il flaconcino capovolto e prelevi il contenuto del flaconcino nella siringa.
- Ripetere la procedura sopra descritta con i rimanenti flaconcini con prodotto ricostituito, per ottenere il volume desiderato nella siringa.
- Per la somministrazione deve essere garantito un filtro in linea con una dimensione dei pori compresa tra 0,2 e 5 micrometri. Accertarsi che la siringa, il tubo di infusione e il filtro in linea siano adescati e privi di aria prima della somministrazione.
- La siringa con il medicinale adeguatamente ricostituito è ora pronta per la somministrazione in una pompa per infusione marcata CE (che accetta una siringa da 50 ml).
- La pompa per infusione deve essere utilizzata solo da personale ospedaliero addestrato.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

NovoSeven 1 mg (50 KUI)

EU/1/96/006/008

NovoSeven 2 mg (100 KUI)

EU/1/96/006/009

NovoSeven 5 mg (250 KUI)

EU/1/96/006/010

NovoSeven 8 mg (400 KUI)

EU/1/96/006/011

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 09 febbraio 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu>



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsvaerd  
Danimarca

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per l'invio dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e ogni successivo aggiornamento pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RIGUARDO SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'UTILIZZAZIONE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP, concordato e presentato presentato nel modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).