NovoSeven 1 mg (50 kIE)-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

NovoSeven besteht aus Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung und enthält 1 mg Eptacog alfa (aktiviert) pro Durchstechflasche (entspricht 50 kIE pro Durchstechflasche). 1 kIE entspricht 1.000 IE (Internationale Einheiten).

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

Nach Rekonstitution mit dem Lösungsmittel enthält das Produkt 1 mg/ml Eptacog alfa (aktiviert) und 10 mg/ ml Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX >5 Bethesda-Einheiten (BE)
- bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist
- bei Patienten mit erworbener Hämophilie
- bei Patienten mit angeborenem Faktor VII-Mangel
- bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann mit Antikörpern gegen Glykoprotein IIb/IIIa und/oder HLA und mit früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf Transfusion von Thrombozytenkonzentraten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Dosis

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

Kinder und Jugendliche

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

Behandlungsintervalle

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

Leichte bis mittelschwere Blutungen (einschließlich Heimselbstbehandlung)

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

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

Die Dauer der Heimselbstbehandlung sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

Eine weitergehende Heimselbstbehandlung kann nur nach Rücksprache mit dem Hämophiliezentrum

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

Schwere Blutungen

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

Invasive Eingriffe/Chirurgie

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

Erworbene Hämophilie

Dosis und Behandlungsintervalle

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

Faktor VII-Mangel

Dosis, Dosierungsbereich und Behandlungsintervalle

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

Kinder und Jugendliche

Es wurden begrenzte klinische Erfahrungen bei der Langzeitprophylaxe bei der pädiatrischen Population unter 12 Jahren, mit einem schweren klinischen Phänotyp, erfasst (siehe Abschnitt 5.1).
Dosis und Behandlungsintervalle für die Prophylaxe müssen auf dem klinischen Ansprechen basieren und auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden.

Thrombasthenie Glanzmann

Dosis, Dosierungsbereich und Behandlungsintervalle

Zur Behandlung von Blutungen und zur Prophylaxe von Blutungen bei invasiven und chirurgischen Eingriffen wird eine Dosis von 90 µg (Dosierungsbereich von 80 bis 120 µg) pro kg Körpergewicht alle 2 Stunden (1,5 bis 2,5 Stunden) empfohlen. Zur Gewährleistung einer effektiven Hämostase sollten mindestens drei Dosen verabreicht werden. Die empfohlene Art der Verabreichung ist die Bolusinjektion, da bei einer kontinuierlichen Infusion fehlende Wirksamkeit auftreten kann.
Bei nicht therapierefraktären Patienten sind Thrombozyten die Therapie der ersten Wahl bei Thrombasthenie Glanzmann.

Art der Anwendung

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

Überwachung der Therapie-Labortests

Es besteht keine Notwendigkeit für eine Labor-Überwachung der NovoSeven-Therapie. Die Dosierung muss sich nach der Schwere der Blutung und nach dem klinischen Ansprechen auf die NovoSeven-Gabe richten.
Nach der Verabreichung von rFVIIa wurden eine verkürzte Prothrombinzeit (PT) und eine verkürzte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) registriert. Allerdings wurde keine Korrelation zwischen PT und aPTT und der klinischen Wirksamkeit von rFVIIa nachgewiesen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Dies könnte Patienten einschließen, die an fortgeschrittener Atherosklerose, Quetschverletzungen, Septikämie oder DIC leiden. Wegen des Risikos thromboembolischer Komplikationen ist Vorsicht geboten bei Patienten mit vorangegangener koronarer Herzerkrankung, bei Patienten mit einer Lebererkrankung, bei Patienten nach operativen Eingriffen, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Ereignisse oder disseminierte intravasale Gerinnung. In jeder dieser Situationen ist der mögliche Nutzen von NovoSeven gegenüber dem Risiko dieser möglichen Komplikationen abzuwägen.

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

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

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

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

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

Bei Patienten mit den seltenen hereditären Problemen wie Fructoseintoleranz, Glucose-Malabsorption und Sucrose-Isomaltase-Mangel darf dieses Medikament nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von NovoSeven während der Schwangerschaft vermieden werden. Daten zu einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften, während derer NovoSeven in den zugelassenen Indikationen angewendet wurde, zeigen keine schädigenden Wirkungen von rFVIIa auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/neugeborenen Kindes. Bisher sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien erga-

ben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen bezüglich Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	– Disseminierte intravasale Gerinnung und entsprechende Laborwerte inklusive erhöhte D-Dimer- und niedrigere AT-Konzentrationen (siehe Abschnitt 4.4) – Koagulopathie
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	– Hypersensitivität (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Unbekannt	– Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	– Kopfschmerz
Gefäßerkrankungen	
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	– Arterielle thromboembolische Ereignisse (Myokardinfarkt, Hirninfarkt, zerebrale Ischämie, zerebraler Arterienverschluss, zerebrovaskuläres Ereignis, arterielle Nierenthrombose, periphere Ischämie, periphere arterielle Thrombose und intestinale Ischämie) – Angina pectoris
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	– Venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombosen, Thrombose an der i.v. Injektionsstelle, Lungenembolie, thromboembolische Ereignisse der Leber einschließlich Pfortaderthrombose, Nierenvenenthrombose, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis und intestinale Ischämie)
Unbekannt	– Intrakardialer Thrombus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	– Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	– Hautausschlag (einschließlich allergische Dermatitis und entzündlicher Hautausschlag) – Pruritus und Urtikaria
Unbekannt	– Hautrötung (Flushing) – Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	– Verringertes therapeutisches Ansprechen* – Fieber

Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	– Reaktion an der Injektionsstelle einschließlich Schmerz an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	– Anstieg von Fibrinabbauprodukten – Anstieg der Werte für Alaninaminotransferase, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase und Prothrombin
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben. Die ausschließlich seit Markteinführung berichteten Nebenwirkungen (d. h. nicht in klinischen Studien) werden mit Häufigkeit „unbekannt“ angegeben.	

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bildung inhibitorischer Antikörper

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

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

Thromboembolische Ereignisse - arterielle und venöse

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

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

Thromboembolische Ereignisse können zu Herzstillstand führen.

Andere spezielle Populationen

Patienten mit erworbener Hämophilie

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosislimitierende Toxizitäten von NovoSeven sind nicht in klinischen Studien untersucht worden.
In 16 Jahren wurden vier Fälle von Überdosierung bei Hämophilie-Patienten berichtet. Die einzige Komplikation, die in Zusammenhang mit einer Überdosierung berichtet wurde, war eine geringfügige vorübergehende Erhöhung des Blutdrucks bei einem 16-jährigen Patienten, der 24 mg statt 5,5 mg rFVIIa erhalten hatte.
Es wurden keine Fälle von Überdosierung bei Patienten mit erworbener Hämophilie oder Thrombasthenie Glanzmann berichtet.
Bei Patienten mit Faktor VII-Mangel, bei welchen eine Dosis von 15 – 30 µg/kg rFVIIa empfohlen wird, ging ein Fall von Überdosierung mit einem thrombotischen Ereignis (okzipitaler Schlaganfall) bei einem älteren männlichen Patienten (>80 Jahre) einher, der mit dem 10-bis 20fachen der empfohlenen Dosis behandelt wurde. Des Weiteren war die Entwicklung von Antikörpern gegen NovoSeven und FVII bei einem Patienten mit Faktor VII-Mangel im Zusammenhang mit einer Überdosierung aufgetreten.
Das Dosis-Regime sollte nicht absichtlich höher gewählt werden als die empfohlenen Dosierungen, da zu dem möglicherweise eingegangenen zusätzlichen Risiko keine Informationen vorliegen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutgerinnungsfaktoren, ATC Code: B02BD08

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Der pharmakodynamische Effekt von Faktor VIIa führt zu einer erhöhten lokalen Bildung von Faktor Xa, Thrombin und Fibrin.
Bei Patienten, die durch ihre Grunderkrankung bereits für die Entwicklung einer DIC prädisponiert sind, kann ein theoretisches Risiko für die Entwicklung einer systemischen Gerinnungsaktivierung nicht völlig ausgeschlossen werden.
In einer Anwendungsbeobachtung (F7HAEM-3578) bei Patienten mit angeborenem FVII-Mangel betrug die mittlere Dosis für die Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei 22 pädiatrischen Patienten (unter 12 Jahren) mit Faktor VII-Mangel und einem schweren klinischen Phänotyp 30 µg/kg (Dosierungsbereich 17 µg/kg bis 200 µg/kg; die am häufigsten verabreichte Dosis betrug 30 µg/kg bei 10 Patienten) mit einem mittleren Dosisintervall von 3 Dosen pro Woche (Dosisintervallbereich 1 bis 7; das am häufigsten gemeldete Dosisintervall betrug 3 pro Woche bei 13 Patienten).
In derselben Anwendungsbeobachtung traten bei 3 von 91 Patienten mit chirurgischen Eingriffen thromboembolische Ereignisse auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gesunde Probanden

Verteilung, Elimination und Linearität

Die Pharmakokinetik von rFVIIa wurde unter Verwendung des Faktor VII-Clotting-Assays an 35 gesunden kaukasischen und japanischen Probanden in einer Dosisfindungs-Studie untersucht. Die Probanden wurden nach Geschlecht und ethnischer Gruppe stratifiziert und mit 40, 80 und 160 µg rFVIIa pro kg Körpergewicht (jeweils 3 Dosen) und/oder Placebo behandelt. Die Pharmakokinetiken waren bei unterschiedlichem Geschlecht und ethnischer Gruppe vergleichbar.
Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State betrug zwischen 130 und 165 ml/kg, die Mittelwerte der Clearance 33,3 bis 37,2 ml/h×kg.
Die mittlere terminale Halbwertszeit betrug zwischen 3,9 und 6,0 Stunden.
Die pharmakokinetischen Profile zeigten Dosisproportionalität.

Hämophilie A und B mit Hemmkörpern

Verteilung, Elimination und Linearität

Die Pharmakokinetik von rFVIIa wurde unter Verwendung des Faktor VIIa-Assays bei 12 pädiatrischen (2 bis 12 Jahre) und 5 erwachsenen Patienten ohne akute Blutung untersucht.
Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State betrug 196 ml/kg bei pädiatrischen Patienten verglichen mit 159 ml/kg bei Erwachsenen.
Die mittlere Clearance bei pädiatrischen Patienten war etwa 50% höher als bei erwachsenen Patien-

ten (78 verglichen mit 53 ml/h×kg), wogegen in beiden Gruppen eine mittlere terminale Halbwertszeit von 2,3 Stunden bestimmt wurde. Die Clearance scheint mit dem Alter zusammenzuhängen, daher kann bei jüngeren Patienten die Clearance um mehr als 50% höher liegen.
Für die untersuchten Dosen von 90 und 180 µg pro kg Körpergewicht wurde Dosisproportionalität bei Kindern nachgewiesen. Dies stimmt mit früheren Ergebnissen zu niedrigeren Dosen (17,5 – 70 µg/kg rFVIIa) überein.

Faktor VII-Mangel

Verteilung und Elimination

Die Pharmakokinetik bei rFVIIa Einzeldosen von 15 µg und 30 µg pro kg Körpergewicht zeigte keinen signifikanten Unterschied der beiden verwendeten Dosen im Hinblick auf dosisunabhängige Parameter:
Verteilungsvolumen im Steady-State (280 – 290 ml/kg), Halbwertszeit (2,82 – 3,11 h), Ganzkörper-Clearance (70,8 – 79,1 ml/h×kg) und mittlere Verweildauer (3,75 – 3,80 h).
Die mittlere *in vivo* recovery betrug ungefähr 20%.

Thrombasthenie Glanzmann

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alle Ergebnisse der präklinischen Sicherheitsuntersuchungen sind auf die pharmakologischen Effekte von rFVIIa zurückzuführen.
Eine mögliche synergistische Wirkung der kombinierten Behandlung mit rFXIII und rFVIIa, untersucht in einem kardiovaskulären Modell bei Cynomolgus-Affen, führte bei einer geringeren Dosiskonzentration als bei der Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe zu übermäßigen pharmakologischen Effekten (Thrombose und Tod).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Natriumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
N-Glycylglycin
Polysorbat 80
Mannitol (Ph.Eur.)
Sucrose
Methionin
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)

Lösungsmittel

Histidin
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit des Fertigprodukts ist:
3 Jahre bei Lagerung unter 25° C.
Es konnte nachgewiesen werden, dass NovoSeven nach der Rekonstitution physikalisch und chemisch stabil bleibt, wenn es 6 Stunden bei 25° C oder 24 Stunden bei 5° C aufbewahrt wird. Aus mikrobiologischer Sicht sollte NovoSeven sofort verbraucht werden. Wird es nicht sofort verbraucht, so ist der Anwender von NovoSeven für die Aufbewahrungsbedingungen und die Aufbewahrungszeit verantwortlich. Die Aufbewahrungszeit sollte nicht länger als 24 Stunden bei Temperaturen von 2° C – 8° C betragen, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Die rekonstituierte Lösung sollte in der Durchstechflasche aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

– Pulver und Lösungsmittel nicht über 25° C lagern.
– Pulver und Lösungsmittel vor Licht geschützt lagern.
– Nicht einfrieren, um Beschädigungen der Lösungsmittelflasche/Fertigspritze zu verhindern.
– Zu den Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das NovoSeven Lösungsmittel wird entweder in einer Durchstechflasche oder in einer Fertigspritze geliefert. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsarten in den Verkehr gebracht.
Die NovoSeven Packung enthält entweder
– 1 Durchstechflasche (2 ml) mit weißem Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
– 1 Durchstechflasche (2 ml) mit Lösungsmittel zur Rekonstitution.
oder
– 1 Durchstechflasche (2 ml) mit weißem Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
– 1 Fertigspritze (3 ml) mit Lösungsmittel zur Rekonstitution
– 1 Spritzenkolben
– 1 Durchstechflaschen-Adapter

Durchstechflasche: Durchstechflasche aus Typ 1 Glas, die mit einem Stopfen aus Chlorobutylgummi verschlossen und durch eine Verschlusskappe aus Aluminium gesichert ist. Die geschlossene Durchstechflasche ist mit einem Sicherheits-Schnappdeckel aus Polypropylen verschlossen.
Fertigspritze: Zylinder aus Typ 1 Glas mit einem Kolbenstopp aus Polypropylen und einem Kolben aus Bromobutylgummi. Die Spritzenkappe besteht aus Bromobutylgummi und einem Sicherheits-Siegel aus Polypropylen.
Spritzenkolben: hergestellt aus Polypropylen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das NovoSeven Lösungsmittel wird entweder in einer Durchstechflasche oder in einer Fertigspritze geliefert. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsarten in den Verkehr gebracht. Die Handhabung ist für beide Packungsarten im Folgenden beschrieben.
Pulver in einer Durchstechflasche und Lösungsmittel in einer Durchstechflasche:
Auf eine aseptische Handhabung ist zu achten!

Rekonstitution

- Bei der Rekonstitution sollten die Durchstechflaschen mit dem Pulver und mit dem Lösungsmittel Raumtemperatur haben. Entfernen Sie die Plastikkappen der beiden Durchstechflaschen. Benutzen Sie die Durchstechflaschen nicht, wenn die Verschlusskappen locker sind oder fehlen. Reinigen Sie die Gummistopfen mit Alkoholtupfern und lassen Sie den Restalkohol verdunsten. Verwenden Sie eine angemessen große Einmalspritze und einen Durchstechflaschen-Adapter (Vial-Adapter), eine Mischkanüle (20 – 26G) oder ein anderes geeignetes Hilfsmittel.
- Befestigen Sie den Durchstechflaschen-Adapter an der Lösungsmittelflasche. Falls Sie eine Mischkanüle verwenden, schrauben Sie diese fest auf die Spritze.
- Ziehen Sie den Spritzenkolben zurück, um eine Luftmenge entsprechend dem Volumen des Lösungsmittels in der Durchstechflasche in die Spritze aufzuziehen (ml entspricht cc auf der Spritze).
- Schrauben Sie die Spritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter an der Lösungsmittelflasche. Falls Sie eine Mischkanüle verwenden, stechen Sie diese durch den Gummistopfen der Lösungsmittelflasche. Injizieren Sie durch Drücken des Spritzenkolbens soviel Luft in die Durchstechflasche, bis Sie einen deutlichen Widerstand verspüren.
- Drehen Sie die Spritze zusammen mit der Lösungsmittelflasche auf den Kopf. Falls Sie eine Mischkanüle verwenden, achten Sie darauf, dass sich deren Spitze in dem Lösungsmittel befindet. Ziehen Sie das Lösungsmittel in die Spritze auf.
- Trennen Sie die leere Lösungsmittelflasche ab. Falls Sie einen Durchstechflaschen-Adapter verwenden, kippen Sie die Spritze zur Seite, um sie von der Durchstechflasche zu trennen.
- Bringen Sie die Spritze mit dem Durchstechflaschen-Adapter oder die Mischkanüle an der Durchstechflasche mit dem Pulver an. Falls Sie eine Mischkanüle verwenden, achten Sie darauf, den Gummistopfen in der Mitte zu durchstechen. Halten Sie die Spritze leicht schräg, die Durchstechflasche nach unten gerichtet. Drücken Sie den Spritzenkolben langsam herunter, um das Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver zu injizieren. Stellen Sie sicher, dass der Strahl des Lösungsmittels nicht direkt auf das NovoSeven-Pulver trifft, da dies zum Aufschäumen führen würde.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche leicht im Kreis, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Vermeiden Sie das Schütteln der Durchstechflasche, da dies zum Aufschäumen führen würde.

Die rekonstituierte NovoSeven-Lösung ist farblos und sollte vor Verabreichung auf das Vorhandensein von Partikeln oder Verfärbungen visuell geprüft werden.
Rekonstituiertes NovoSeven darf nicht in Plastikspritzen gelagert werden.
Es wird empfohlen, NovoSeven unmittelbar nach Rekonstitution zu verabreichen.

Verabreichung

- Bevor Sie die Spritze herumdrehen, stellen Sie sicher, dass der Spritzenkolben vollständig eingeschoben ist (er könnte durch den Druck in der Spritze herausgeschoben worden sein). Falls Sie ei-

ne Mischkanüle verwenden, achten Sie darauf, dass sich deren Spitze in der Lösung befindet. Halten Sie die Spritze so, dass die Durchstechflasche auf dem Kopf steht. Ziehen Sie die gesamte Lösung in die Spritze auf.

- Falls Sie einen Durchstechflaschen-Adapter verwenden, schrauben Sie diesen zusammen mit der leeren Durchstechflasche ab. Falls Sie eine Mischkanüle verwenden, ziehen Sie die Mischkanüle aus der Durchstechflasche, setzen Sie die Hülle der Mischkanüle wieder auf und drehen Sie die Mischkanüle von der Spritze ab.
- NovoSeven ist nun fertig für die Injektion. Suchen Sie eine geeignete Injektionsstelle, und verabreichen Sie NovoSeven intravenös über eine Zeitdauer von 2-5 Minuten, ohne dabei die Nadel aus der Injektionsstelle zu entfernen.

Entsorgen Sie die Spritze, die Durchstechflaschen, sowie etwaige Produktreste ordnungsgemäß. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Pulver in einer Durchstechflasche und Lösungsmittel in einer Fertigspritze:

Auf eine aseptische Handhabung ist zu achten!

Rekonstitution

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

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

Die rekonstituierte NovoSeven Lösung ist farblos und sollte vor Anwendung optisch auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden.

Verwenden Sie NovoSeven sofort nach Rekonstitution. Zu den Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Verabreichung

- Halten Sie den Spritzenkolben weiterhin vollständig hineingedrückt. Drehen Sie die Spritze mit der Durchstechflasche auf den Kopf. Hören Sie auf den Spritzenkolben zu drücken und lassen Sie ihn sich von alleine zurückbewegen, während die rekonstituierte Lösung die Spritze füllt. Ziehen Sie den Spritzenkolben leicht nach unten, um die rekonstituierte Lösung in die Spritze aufzuziehen.
- Tippen Sie leicht an die Spritze, während Sie die Durchstechflasche auf den Kopf gedreht halten, um jegliche Luftblasen an die Oberfläche aufsteigen zu lassen. Drücken Sie langsam den Spritzenkolben bis alle Luftblasen verschwunden sind.
- Falls Sie nicht die gesamte Dosis benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen.
- Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit der Durchstechflasche ab.
- NovoSeven kann nun injiziert werden. Suchen Sie sich eine geeignete Injektionsstelle und injizieren Sie NovoSeven langsam über einen Zeitraum von 2 – 5 Minuten in eine Vene, ohne die Nadel aus der Injektionsstelle zu entfernen.

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

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/96/006/004, 008

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

25. April 2008

10. Stand der Information

Dezember 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.