

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

NovoSeven® 2 mg (100 kIE) – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

NovoSeven® 5 mg (250 kIE) – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

NovoSeven® 8 mg (400 kIE) – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

NovoSeven® 1 mg (50 kIE)

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

NovoSeven® 2 mg (100 kIE)

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

NovoSeven® 5 mg (250 kIE)

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

NovoSeven® 8 mg (400 kIE)

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

1 kIE entspricht 1.000 IE (Internationale Einheiten).

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerin-

nungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE)

- bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist
- bei Patienten mit erworbener Hämophilie
- bei Patienten mit angeborenem Faktor-VII-Mangel
- bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann mit früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten oder wenn Thrombozyten nicht leicht verfügbar sind.

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 2–3 Stunden betragen, um eine Hämostase zu erreichen.

Falls eine Fortführung der Therapie notwendig sein sollte, können die Behandlungsintervalle nach Erreichung der Hämostase sukzessive auf 4, 6, 8 oder 12 Stunden verlängert werden, solange eine Weiterbehandlung als indiziert betrachtet wird.

Leichte bis mittelschwere Blutungen (einschließlich Heimselbstbehandlung)

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

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

Die Dauer der Heimselbstbehandlung sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

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

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

Schwere Blutungen

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

Invasive Eingriffe/Chirurgie

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

Erworbene HämophilieDosis 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-MangelDosis, Dosierungsbereich und Behandlungsintervalle

Zur Behandlung von Blutungen und zur Prophylaxe von Blutungen bei invasiven und chirurgischen Eingriffen wird bei Erwachsenen und Kindern eine Dosis von

15–30 µg pro kg Körpergewicht alle 4–6 Stunden bis zum Erreichen einer Hämostase empfohlen. Dosis und Behandlungsintervalle müssen auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden.

Kinder und Jugendliche

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

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

Thrombasthenie Glanzmann

Dosis, Dosierungsbereich und Behandlungsintervalle

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

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

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

Natriumgehalt

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

Rückverfolgbarkeit

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Daten aus präklinischen Studien als auch Daten nach Markteinführung zeigten keine Anzeichen, dass rFVIIa einen schädlichen

Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität hat.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 führt Nebenwirkungen auf, die während klinischer Studien und aus Spontanmeldungen (nach Markteinführung) gemeldet wurden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen

nach abfallendem Schweregrad angegeben. Die ausschließlich nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen (d.h. nicht in klinischen Studien) werden mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ angegeben.

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

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

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

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bildung inhibitorischer Antikörper

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

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

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

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		– Disseminierte intravasale Gerinnung (siehe Abschnitt 4.4) – entsprechende Laborwerte inklusive erhöhte D-Dimer- und erniedrigte AT-Spiegel (siehe Abschnitt 4.4) – Koagulopathie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		– Übelkeit	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	– Verringertes therapeutisches Ansprechen* – Fieber	– Reaktion an der Injektionsstelle einschließlich Schmerz an der Injektionsstelle	
Erkrankungen des Immunsystems		– Hypersensitivität (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	– Anaphylaktische Reaktion
Untersuchungen		– Anstieg von Fibrinabbauprodukten – Anstieg der Werte für Alaninaminotransferase, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase und Prothrombin	
Erkrankungen des Nervensystems		– Kopfschmerz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	– Hautausschlag (einschließlich allergische Dermatitis und erythematöser Hautausschlag) – Pruritus und Urtikaria		– Hautrötung – Angioödem
Gefäßerkrankungen	– Venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombose, Thrombose an der i.v. Injektionsstelle, Lungenembolie, thromboembolische Ereignisse der Leber einschließlich Pfortaderthrombose, Nierenvenenthrombose, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis und intestinale Ischämie)	– Arterielle thromboembolische Ereignisse (Myokardinfarkt, Hirninfarkt, zerebrale Ischämie, zerebraler Arterienverschluss, zerebrovaskuläres Ereignis, arterielle Nierenthrombose, periphere Ischämie, periphere arterielle Thrombose und intestinale Ischämie) – Angina pectoris	– Intrakardialer Thrombus

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

Mangel, die mit NovoSeven® behandelt werden, sollten auf Faktor-VII-Antikörper überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Thromboembolische Ereignisse – arterielle und venöse

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

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

Thromboembolische Ereignisse können zu Herzstillstand führen.

Andere spezielle Populationen

Patienten mit erworbener Hämophilie

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

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, 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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gesunde Probanden

Verteilung, Elimination und Linearität

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

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

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

Die pharmakokinetischen Profile zeigten Dosisproportionalität.

Hämophilie A und B mit Hemmkörpern

Verteilung, Elimination und Linearität

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

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

Die mittlere Clearance bei pädiatrischen Patienten war etwa 50% höher als bei erwachsenen Patienten (78 verglichen mit 53 ml/h × kg), wogegen in beiden Gruppen eine mittlere terminale Halbwertszeit von 2,3 Stunden bestimmt wurde. Die Clearance scheint mit dem Alter zusammenzuhängen, daher kann bei jüngeren Patienten die Clearance um mehr als 50% höher liegen. Für die untersuchten Dosen von 90 und 180 µg pro kg Körpergewicht wurde Dosis-

proportionalität 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.

In der Durchstechflasche

Es konnte nachgewiesen werden, dass NovoSeven® nach der Rekonstitution physikalisch und chemisch stabil bleibt, wenn

es 6 Stunden bei 25 °C oder 24 Stunden bei 5 °C aufbewahrt wird.

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

In der Spritze (50 ml Polypropylen) nur im Krankenhaus

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

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

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

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

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

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

Kolbenstange: hergestellt aus Polypropylen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Pulver in einer Durchstechflasche und Lösungsmittel in einer Fertigspritze:

Auf eine aseptische Handhabung ist zu achten!

Rekonstitution

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

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

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

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

Verabreichung

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

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

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

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

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

- Alle Schritte sollten unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen durch entsprechend geschultes Personal durchgeführt werden.
- Wenn es nicht wie empfohlen rekonstituiert, zusammengeführt oder verwendet wurde, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

- Stellen Sie sicher, dass ein Durchstechflaschenadapter verwendet wird.
- Rekonstituieren Sie das Produkt wie oben unter *Rekonstitution* beschrieben. Schrauben Sie die leere Spritze vom Durchstechflaschenadapter ab und stellen Sie sicher, dass der Durchstechflaschenadapter auf der Durchstechflasche befestigt wird, die das rekonstituierte Produkt enthält.
- Wiederholen Sie das Verfahren mit der entsprechenden Anzahl an zusätzlichen Durchstechflaschen, Fertigspritzen und Durchstechflaschen-Adaptoren.
- Ziehen Sie etwa 5 ml sterile Luft in die 50 ml Spritze (Polypropylen) auf. Schrauben Sie die Spritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist. Halten Sie die Spritze leicht schräg, mit der Durchstechflasche nach unten gerichtet. Drücken Sie behutsam die Kolbenstange, um ein wenig Luft in die Durchstechflasche zu injizieren. Drehen Sie die Spritze mit der Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie den Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze auf.
- Wiederholen Sie das oben genannte Verfahren mit den verbleibenden Durchstechflaschen mit rekonstituiertem Produkt, um das gewünschte Volumen in der Spritze zu erhalten.
- Für die Verabreichung muss ein Inline-Filter mit einer Porengröße von 5 Mikrometer bereitgestellt werden. Stellen Sie sicher, dass die Spritze, der Infusionsschlauch und der Inline-Filter vor der Anwendung vorbereitet und frei von Luft sind.
- Die Spritze mit dem entsprechend rekonstituierten Produkt ist nun bereit für die Verabreichung in einer CE-gekennzeichneten Infusionspumpe (in die eine 50 ml Spritze passt).
- Die Infusionspumpe darf nur von geschultem Krankenhauspersonal bedient werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Februar 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

06/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt