

NovoSeven®

M R F

Novo Nordisk

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 5 mg
(Pulver: vitt. Spädningsvätska: klar, färglös lösning)

Rekombinant Faktor VIIa

Aktiv substans:

Eptakog alfa (aktiverad)

ATC-kod:

B02BD08

Läkemedel från Novo Nordisk omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

NovoSeven® pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1 mg,
2 mg, 5 mg och 8 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 01/2023.

Indikationer

NovoSeven är indicerat för behandling av blödningsepisoder och för förebyggande av blödning vid kirurgiska eller invasiva ingrepp hos följande patientgrupper:

- hos patienter med medfödd hemofili med antikroppar mot koagulationsfaktorer VIII eller IX > 5 Bethesda-enheter
- hos patienter med medfödd hemofili som förväntas ha ett högt anamnestiskt svar på tillförsel av faktor VIII eller faktor IX
- hos patienter med förvärvad hemofili
- hos patienter med medfödd isolerad FVII-brist
- hos patienter med Glanzmanns trombasteni med tidigare eller aktuell refraktäritet för trombocytttransfusioner, eller då trombocyter inte finns tillgängliga.

Allvarlig postpartumblödning.

NovoSeven är indicerat för behandling av allvarlig postpartumblödning när uteruskontraherande medel är otillräckliga för att uppnå hemostas.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot mus, hamster eller bovin protein.

Dosering

Behandling ska initieras under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och/eller blödningsstörningar.

Vid behandling av allvarlig postpartumblödning bör lämplig multidisciplinär bedömning göras. Förutom obstetriker inkluderar detta även anestesiloger, intensivvårdsspecialister och/eller hematologer. Enligt praxis bör standardbehandling tillämpas, vilken ska baseras på den enskilda patientens behov. Upprätthållande av

adekvata fibrinogen- och trombocytnivåer rekommenderas för att optimera nyttan av behandlingen med NovoSeven.

Dosering

Hemofili A eller B med antikroppar eller vid förväntat högt anamnestiskt svar

Dos

NovoSeven bör ges så tidigt som möjligt när en blödningsepisod inträffar. Rekommenderad initial dos är 90 µg per kg kroppsvikt givet som en intravenös bolusinjektion.

Efter den första dosen NovoSeven kan ytterligare injektioner behövas. Behandlingens duration och dosintervallet varierar beroende på blödningens allvarlighetsgrad och de invasiva eller kirurgiska ingreppen.

Pediatrisk population

Nuvarande klinisk erfarenhet motiverar inte en generell differentiering i dosering mellan barn och vuxna, även fast barn har snabbare clearance än vuxna. Högre doser av rFVIIa kan därför behövas hos barn för att uppnå liknande plasmakoncentrationer som hos vuxna patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

Dosintervall

Initialt 2–3 timmar för att uppnå hemostas.

Om fortsatt behandling behövs ökas dosintervallet successivt när effektiv hemostas erhållits till var 4:e, 6:e, 8:e eller 12:e timme under den tid som behandling är påkallad.

Lindriga till måttliga blödningar (inklusive behandling i hemmet)

Tidigt insatta doser har visat sig vara effektiva i behandlingen av lindriga till måttliga led-, muskel- och mukokutana blödningar. Två doseringsregimer rekommenderas:

1. Två till tre injektioner på 90 µg per kg kroppsvikt administrerat med tre timmars mellanrum.
Om ytterligare behandling krävs, så kan ytterligare en dos på 90 µg per kg kroppsvikt administreras.
2. En endos-injektion på 270 µg per kg kroppsvikt.

Behandlingstiden i hemmet bör inte överstiga 24 timmar. Endast efter kontakt med hemofilimottagning kan fortsatt behandling i hemmet övervägas.

Det finns ingen klinisk erfarenhet beträffande administrering av en endos-injektion på 270 µg per kg kroppsvikt hos äldre patienter.

Allvarliga blödningar

En initial dos på 90 µg per kg kroppsvikt rekommenderas, vilket kan ges på väg till sjukhuset som patienten normalt får behandling på. Den efterföljande doseringen styrs av blödningstyp och allvarlighetsgrad. Doseringsintervallet bör initialt vara varannan timme tills klinisk förbättring erhålls. Om fortsatt behandling är nödvändig kan dosintervallet ökas till 3 timmar under 1-2 dagar. Därefter kan dosintervallet successivt ökas till var 4:e, 6:e, 8:e eller 12:e timme under den tid som behandling är påkallad. En större blödning kan behandlas i 2-3 veckor, men behandlingen kan ytterligare förlängas om påkallat av kliniska skäl.

Invasivt/kirurgiskt ingrepp

En initial dos på 90 µg per kg kroppsvikt bör ges omedelbart före ingreppet. Dosen bör upprepas efter 2 timmar och sedan med 2–3 timmars mellanrum under de första 24–48 timmarna beroende på ingreppet och patientens allmäntillstånd. Vid större ingrepp bör doseringen fortsätta med 2–4 timmars mellanrum under 6–7 dagar. Dosintervallet kan sedan ökas till 6–8 timmar i ytterligare 2 behandlingsveckor. Vid större ingrepp bör behandlingen pågå under 2–3 veckor tills såret läkt.

Förvärvad hemofili

Dos och dosintervall

NovoSeven bör ges så tidigt som möjligt när en blödningsepisod inträffar. Rekommenderad initial dos är 90 µg per kg kroppsvikt givet som en intravenös bolusinjektion. Efter den första dosen NovoSeven kan ytterligare injektioner ges om det behövs. Behandlingens duration och dosintervallet varierar beroende på blödningens allvarlighetsgrad och de invasiva eller kirurgiska ingreppen.

Initialt dosintervall bör vara 2–3 timmar. När hemostas uppnåtts ökas dosintervallet successivt till var 4:e, 6:e, 8:e eller 12:e timme under den tid som behandling är påkallad.

Brist på faktor VII

Dos, dosområde och dosintervall

Rekommenderat dosområde hos vuxna och barn för behandling av blödningar och för förebyggande av blödningar vid invasiva och kirurgiska ingrepp är 15–30 µg per kg kroppsvikt var 4:e–6:e timme tills hemostas uppnås. Dos och dosintervall för injektioner ska anpassas individuellt.

Pediatriisk population

Klinisk erfarenhet av långtidsprofylax hos pediatriiska patienter under 12 år med allvarlig klinisk fenotyp, har samlats in (se avsnitt Farmakodynamik).

Dos och dosintervall för profylaktiska injektioner ska baseras på kliniska svar och anpassas individuellt.

Glanzmanns trombasteni

Dos, dosområde och dosintervall

Rekommenderad dos för behandling av blödningar och för förebyggande av blödningar vid invasiva/kirurgiska ingrepp är 90 µg (intervall 80–120 µg) per kg kroppsvikt med 2 timmars intervall (1,5–2,5 h). Minst tre doser bör tillföras för att säkerställa effektiv hemostas. Administrering i form av bolusinjektion rekommenderas då minskad effekt har iakttagits vid kontinuerlig infusion.

Icke-refraktära patienter med Glanzmanns trombasteni ska i första hand behandlas med trombocyter.

Allvarlig postpartumblödning

Dosområde och dosintervall

Rekommenderat dosområde för behandling av blödning är 60 – 90 µg per kg kroppsvikt administrerat som en intravenös bolusinjektion. Maximal koagulation kan förväntas efter 10 minuter. En andra dos kan administreras, baserat på kliniskt svar från den enskilda patienten.

Vid otillräcklig hemostas, rekommenderas en andra dos efter 30 minuter.

Administreringsmetod

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering. Administrera lösningen som intravenös bolusinjektion under 2–5 minuter.

Behandlingskontroll – laboratorietester

Det finns inget behov av att övervaka behandling med NovoSeven med hjälp av laboratorietester. Blödningstillståndets allvarlighetsgrad och kliniskt svar på tillförseln av NovoSeven måste styra doseringsbehoven.

Det har visat sig att protrombintiden (PT) och den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) förkortats efter administrering av rFVIIa, men inget samband har visats mellan PT och aPTT och klinisk effektivitet för rFVIIa.

Varningar och försiktighet

Vid sjukdomstillstånd där vävnadsfaktor kan förväntas förekomma i högre grad än normalt kan det finnas risk för trombotisk sjukdom eller inducering av disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) i samband med behandling med NovoSeven.

Detta kan vara fallet hos patienter med långt framskriden aterosklerotisk sjukdom, kross- eller klämskada, sepsis eller DIC. På grund av risken för tromboemboliska komplikationer ska försiktighet iakttas vid administrering av NovoSeven till patienter med tidigare kranskärlssjukdom, till patienter med leversjukdom,

till postoperativa patienter, till gravida kvinnor eller kvinnor i peripartum, till nyfödda eller till patienter med risk för tromboemboliska händelser eller DIC. I varje sådant fall ska den möjliga nyttan av behandlingen med NovoSeven vägas mot risken för dessa komplikationer.

Vid allvarlig postpartumblödning och graviditet är de kliniska tillstånden (förlossning, allvarlig blödning, transfusion, DIC, kirurgi/invasiva ingrepp och koagulopati) kända bidragande faktorer till tromboembolisk risk och i synnerhet venös tromboembolisk risk associerade med administrering av NovoSeven (se avsnitt Biverkningar).

Eftersom NovoSeven rekombinant koagulationsfaktor VIIa kan innehålla spårmängder av mus IgG, bovint IgG och annat restprotein från odlingen (hamster och bovint serumprotein), finns en ytterst liten risk att patienter behandlade med denna produkt kan utveckla en överkänslighet mot dessa protein. I sådant fall bör behandling med antihistaminer i.v. övervägas.

Om allergiska eller anafylaxliknande reaktioner uppträder, ska behandlingen upphöra omedelbart. Vid chock ska gängse medicinsk behandling sättas in. Patienter ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner och att omedelbart upphöra med behandlingen och kontakta läkare om sådana tecken uppträder.

Vid allvarliga blödningar ska preparatet ges på sjukhus företrädesvis specialiserade på behandling av hemofilpatienter

med inhibitorer mot koagulationsfaktor VIII eller IX, eller om detta inte är möjligt, i nära samråd med läkare specialiserad på behandling av hemofili.

Om blödningen inte kan hållas under kontroll är sjukhusvård nödvändig. Patient/vårdare ska informera läkare/övervakande sjukhus snarast möjligt om all användning av NovoSeven.

Patienter med faktor VII brist bör monitoreras med avseende på protrombintid och faktor VII koagulationsaktivitet före och efter administrering av NovoSeven. Om faktor VIIa aktiviteten inte uppnår förväntad nivå eller om blödningen inte är under kontroll efter behandling med rekommenderade doser kan bildning av antikroppar misstänkas. Antikroppsanalys bör då utföras. Trombos har rapporterats hos patienter med FVII-brist som erhållit NovoSeven vid kirurgiska ingrepp, men risken för trombos vid behandling av FVII-brist med NovoSeven är inte känd (se avsnitt Farmakodynamik).

Natriuminnehåll

Läkemedlet innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektion, vilket visar på att det i huvudsak är "natriumfritt".

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Interaktioner

Risken för potentiell interaktion mellan NovoSeven och koagulationsfaktorkoncentrat är inte känd. Samtidig användning av protrombinkomplexkoncentrat, aktiverade eller inte, bör undvikas.

Fibrinolyshämmande medel har rapporterats minska blodförlusten i samband med kirurgiska ingrepp på hemofilpatienter, speciellt vid ortopediska ingrepp och ingrepp i områden med hög fibrinolytisk aktivitet såsom i munhålan. Fibrinolyshämmande medel används också för att minska blodförlusten hos kvinnor med postpartumblödning. Erfarenheten av samtidig användning av fibrinolyshämmande medel och rFVIIa är emellertid begränsad.

Baserat på preklinisk studie (avsnitt Prekliniska uppgifter) rekommenderas inte kombinationsbehandling med rFVIIa och rFXIII. Det finns inga kliniska data på interaktioner mellan rFVIIa och rFXIII.

Graviditet

Som en säkerhetsåtgärd ska behandling med NovoSeven under graviditet undvikas. Data från ett begränsat antal graviditeter inom godkänt indikationsområde tyder inte på skadliga effekter av rFVIIa på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Andra epidemiologiska data av betydelse saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Amning

Det är inte känt om rFVIIa utsöndras i bröstmjolk hos människa. Utsöndringen av rFVIIa i bröstmjolk har inte studerats hos djur. Ett beslut att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta

behandling med NovoSeven ska tas med beaktande av fördelen av amning för barnet och fördelen av behandling med NovoSeven för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data i prekliniska studier eller uppföljning efter godkännandet som tyder på att rFVIIa har en skadlig effekt på mannens eller kvinnans fertilitet.

Trafik

Inga studier har utförts.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är minskat terapeutiskt svar, feber, hudutslag, venösa tromboemboliska händelser, klåda och urtikaria. Dessa reaktioner rapporterades som mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Biverkningslista i tabellform

I tabell 1 listas biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar och som spontanrapporterats (efter att läkemedlet godkänts för försäljning). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. För biverkningar som endast rapporterats efter att läkemedlet godkänts för försäljning (d v s inte i kliniska prövningar) anges "Ingen känd frekvens".

Kliniska prövningar som utförts på 484 patienter (innefattande 4297 behandlingstillfällen) med hemofili A och B, förvärvad

hemofili, faktor VII brist eller Glanzmanns trombasteni visade att biverkningar är vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Den lägsta möjliga frekvensen av biverkningar som kan tilldelas är sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) då det totala antalet behandlingstillfällen i kliniska prövningar är färre än 10 000.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är feber och hudutslag (mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och de mest allvarliga biverkningarna inkluderar venösa tromboemboliska händelser (mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och arteriella tromboemboliska händelser (sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)).

Frekvenser för både allvarliga och icke-allvarliga biverkningar uppdelade per organsystem är uppställda i nedanstående tabell

Tabell 1 Biverkningar från kliniska prövningar och spontanrapporter (efter att läkemedlet godkänts för försäljning)

MedDRA klassificering av organsystem	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens
Blodet och lymf systemet		- Disseminerad intravaskulär koagulation (se avsnitt Varningar och försiktighet)	

		- Relaterade laboratorier esultat innefattande förhöjda nivåer av D-dimer och minskade nivåer av AT (se avsnitt Varningar och försiktighet) - Koagulopati	
Magtarmkanalen		- Illamående	
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	- Minskat terapeutiskt svar* - Feber	- Reaktion på injektionsstället inklusive smärta på injektionsstället	
Immunsystemet		- Överkänslighet (se	- Anafylaktisk reaktion

		avsnitt Kont raindikation er och Varningar och försiktighet)	
Undersökningar		- Ökning av fibrin nedbrytningsprodukter - Ökning av alaninaminotransferas, alkaliska fosfataser, laktatdehydrogenas och protrombin	
Centrala och perifera nervsystemet		- Huvudvärk	
Hud och subkutan vävnad	- Hudutslag (inklusive allergisk dermatit och erytematöst hudutslag)		- Rodnad - Angioödem

	- Klåda och urtikaria		
Blodkärl	- Venösa tromboemboliska händelser (djup ventrombos, trombos vid i.v. injektionsställe, lungembolism, tromboemboliska händelser i levern inklusive portaventrombos, njurventrombos, tromboflebit, ytlig tromboflebit och intestinal ischemi)	- Arteriella tromboemboliska händelser (myokardinfarkt, cerebral infarkt, cerebral ischemi, cerebral artäröklusion, cerebrovaskulär händelse, njurartärtrombos, perifer ischemi, perifer arteriell trombos och intestinal ischemi) - Angina pectoris	- Intrakardiell trombos

* Brist på effekt (minskat terapeutiskt svar) har rapporterats. Det är viktigt att dosregimen för NovoSeven följer den rekommenderade doseringen som angivits i avsnitt Dosering.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utveckling av inhiberande antikroppar

Samlad erfarenhet efter godkännandet för försäljning innehåller inga rapporter om inhiberande antikroppar mot NovoSeven eller FVII hos patienter med hemofili A eller B. Utveckling av inhiberande antikroppar mot NovoSeven har rapporterats i registerstudier efter godkännandet för försäljning hos patienter med medfödd FVII-brist.

I kliniska prövningar hos patienter med FVII-brist, är bildning av antikroppar mot NovoSeven och FVII den enda biverkningen som rapporterats (frekvens: vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)). I vissa fall visade antikropparna hämmande effekt *in vitro*. Riskfaktorer förelåg som kan ha bidragit till antikroppsbildning såsom tidigare behandling med human plasma och/eller faktor VII som utvunnits från plasma, allvarlig mutation av FVII-gen och överdos av NovoSeven. Patienter med FVII-brist, som behandlas med NovoSeven, ska följas med avseende på antikroppar mot faktor VII (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tromboemboliska händelser – arteriella och venösa

När NovoSeven administreras till patienter på icke godkända indikationer är arteriella tromboemboliska händelser vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$). En högre risk för arteriella

tromboemboliska biverkningar (se tabell: Blodkärl) (5,6% hos patienter som behandlats med NovoSeven jämfört med 3,0% hos patienter som behandlats med placebo) har visats i en metaanalys av sammanslagna data från olika placebo-kontrollerade prövningar som utförts utanför nuvarande godkända indikationer. Då de kliniska förhållanden varierade och omfattade patienter med olika specifika karakteristika skiljer sig de underliggande riskprofilerna.

Säkerhet och effekt för NovoSeven utanför de godkända indikationerna har inte fastställts och NovoSeven bör därför inte användas.

Tromboemboliska händelser kan leda till hjärtstillestånd.

Övriga speciella populationer

Patienter med förvärvad hemofili

Kliniska prövningar som utförts på 61 patienter med förvärvad hemofili och totalt 100 behandlingstillfällen, visade att vissa biverkningar rapporterades som mera vanligt förekommande (1% baserat på behandlingstillfällen): Arteriella tromboemboliska händelser (cerebral artäroklusion, cerebrovaskulär händelse), venösa tromboemboliska händelser (lungembolism och djup ventrombos), angina pectoris, illamående, feber, erytematöst hudutslag och undersökning av förhöjda nivåer av fibrinolytiska produkter.

Kvinnor med allvarlig postpartumblödning

I en öppen randomiserad klinisk studie rapporterades venösa tromboemboliska händelser hos 2 av 51 patienter som behandlades med en engångsdos NovoSeven (mediandos 58 µg/kg) och inga hos de 33 patienter som inte behandlades med NovoSeven. Inga arteriella tromboemboliska händelser rapporterades i någon av grupperna.

I fyra icke-interventionsstudier rapporterades venösa tromboemboliska händelser hos 3 av 358 (0,8%) patienter behandlade med NovoSeven (median dosområde (63-105 µg/kg) och arteriella tromboemboliska händelser rapporterades hos 1 (0,3%) patient behandlad med NovoSeven.

För kända bidragande faktorer till tromboembolisk risk associerade med graviditet och allvarlig postpartumblödning, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Dosbegränsande toxicitet har inte undersökts i kliniska prövningar med NovoSeven.

Fyra fall av överdosering har rapporterats under 16 år hos patienter med hemofili. Den enda komplikation som rapporterats i samband med överdosering var en lätt, övergående ökning av blodtrycket hos en 16-årig patient som fick 24 mg rFVIIa istället för 5,5 mg.

Inga fall av överdosering har rapporterats hos patienter med förvärvad hemofili eller Glanzmanns trombasteni.

Hos patienter med FVII-brist, där den rekommenderade dosen är 15–30 µg/kg rFVIIa, har ett fall av överdosering hos en äldre (>80 år), manlig patient behandlad med en 10–20 gånger högre dos än rekommenderad, associerats med en trombotisk händelse (occipital stroke). Utvecklingen av antikroppar mot NovoSeven och FVII har dessutom associerats med överdosering hos en patient med FVII-brist.

Dosen i behandlingsschemat bör inte avsiktligt överskrida rekommenderad dos, då tillkommande risk som patienten kan utsättas för inte är känd.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

NovoSeven innehåller aktiverad rekombinant koagulationsfaktor VII. Verkningsmekanismen omfattar bindning av faktor VIIa till exponerad vävnadsfaktor. Detta komplex aktiverar faktor IX till faktor IXa och faktor X till faktor Xa, vilket initierar omvandlingen av små mängder protrombin till trombin. Trombin leder till aktivering av trombocyter och faktor V och VIII på skadestället,

vilket i sin tur leder till att koagel bildas genom omvandling av fibrinogen till fibrin. Farmakologiska doser av NovoSeven aktiverar faktor X direkt på ytan av de aktiverade trombocyterna som finns på skadestället, oberoende av vävnadsfaktor. Detta leder till att protrombin omvandlas till stora mängder trombin oberoende av vävnadsfaktor.

Farmakodynamisk effekt

Den farmakologiska effekten av faktor VIIa leder till en ökning av lokal bildning av faktor Xa, trombin och fibrin.

Tiden till maximal koagulation efter administrering av NovoSeven var ungefär 10 minuter hos friska försökspersoner och patienter med hemofili.

En teoretisk risk för utveckling av systemisk aktivering av koagulationssystemet hos patienter med underliggande sjukdomar som predisponerar för DIC kan inte helt uteslutas.

Klinisk effekt och säkerhet

Medfödd faktor VII-brist

I en registerstudie (F7HAEM-3578) på patienter med medfödd FVII-brist, var mediandosen för långtidsprofylax mot blödning hos 22 pediatrika patienter (under 12 år) med faktor VII-brist och allvarlig klinisk fenotyp 30 µg/kg (område 17 µg/kg - 200 µg/kg; den mest använda dosen var 30 µg/kg på 10 patienter), med en mediandosfrekvens på 3 doser per vecka (område 1 till 7; dosfrekvensen som rapporterades mest var 3 per vecka hos 13 patienter).

I samma studie uppträdde tromboemboliska händelser hos 3 av 91 kirurgiska patienter.

Glanzmanns trombasteni

En registerstudie (F7HAEM-3521) omfattade 133 patienter med Glanzmanns trombasteni behandlade med NovoSeven.

Mediandosen per infusion för behandling av 333 blödningsepisoder var 90 µg/kg (28 - 450 µg/kg). NovoSeven användes vid 157 kirurgiska ingrepp, med en mediandos på 92 µg/kg (upp till 270 µg/kg). Behandling med NovoSeven, enbart eller i kombination med antifibrinolytika och/eller trombocyter, definierades som effektiv om blödning stoppats under minst 6 timmar. Effektnivån var 81% respektive 82% hos patienter med positiv eller negativ refraktäritet för trombocyttransfusion, och 77% respektive 85% hos patienter som testats positivt eller negativt för antikroppar mot trombocyter. Positiv status indikerar minst ett positivt test vid något tillfälle.

Allvarlig postpartumblödning

Effekten och säkerheten av NovoSeven utvärderades hos 84 kvinnor med allvarlig postpartumblödning i en multicenter, öppen klinisk studie. Patienter randomiserades antingen till behandling med en engångsdos NovoSeven på 60 µg/kg (utöver standardvård; N=42) eller till referensbehandling (enbart standardvård; N=42), efter misslyckande med uterussammandragande medel (sulproston). Behandlingsgrupperna var väl balanserade vad beträffar demografiska egenskaper och behandling av postpartumblödning före randomisering. Fibrinogen och

tranexamsyra ingick i standardvården. Information om användning av fibrinogen/tranexamsyra fanns tillgänglig från cirka 57% av patienterna i gruppen med NovoSeven och 43% av patienterna i kontrollgruppen. Av dessa fick 40% av patienterna i båda grupperna fibrinogen och/eller tranexamsyra. Blödning ansågs ha upphört (d.v.s. behandlingsframgång) om det uppskattade blodflödet minskade till mindre än 50 ml per 10 minuter inom 30 minuter efter randomisering. Om blödningen var okontrollerad eller svårbehandlad övervägdes invasiva ingrepp.

I den primära analysen hade färre kvinnor i gruppen som fick NovoSeven (21 mot 35) minst en emboliserings- och/eller ligaturbehandling jämfört med kontrollgruppen, motsvarande en statistiskt signifikant 40% relativ riskreduktion i gruppen med NovoSeven jämfört med kontrollgruppen (relativ risk = 0,60 (95% konfidensintervall: 0,43 - 0,84, $p=0,0012$)).

I kontrollgruppen fick 8 av de 42 patienterna NovoSeven sent, som en compassionate use behandling i ett försök att undvika hysterektomi, vilket lyckades i två fall.

Farmakokinetik

Friska försökspersoner

Distribution, eliminering och linjäritet

Farmakokinetiken för NovoSeven undersöktes med hjälp av FVII blodkoagelbestämning hos 35 friska kaukasiska och japanska försökspersoner i en studie med stegvis dosökning.

Försökspersonerna var stratifierade efter kön och etnisk grupp och

erhöll 40, 80 och 160 µg NovoSeven per kg kroppsvikt (3 doser var) och/eller placebo. Farmakokinetiken var likartad oberoende av kön och etnisk grupp.

Medelvärde för distributionsvolymen vid steady state var 130–165 ml/kg och medelvärdena för clearance var 33,3–37,2 ml/h×kg.

Medelvärde för den terminala halveringstiden var 3,9–6,0 timmar.

De farmakokinetiska profilerna visade på dosproportionalitet.

Hemofili A och B med antikroppar

Distribution, eliminering och linjäritet

Farmakokinetiken för NovoSeven undersöktes med hjälp av FVIIa-bestämning hos 12 barn (2–12 år) och 5 vuxna patienter vid blödningsfria tillfällen.

Medelvärde för distributionsvolymen vid steady state var 196 ml/kg hos barn mot 159 ml/kg hos vuxna.

Medelvärde för clearance var ungefär 50% högre hos barn än hos vuxna (78 mot 53 ml/h×kg), medan medelvärde för den terminala halveringstiden fastställdes till 2,3 timmar i båda grupperna.

Clearance synes vara relaterad till ålder och kan därför öka med mer än 50% hos yngre patienter.

Dosproportionalitet fastställdes för de undersökta doserna 90 och 180 µg per kg kroppsvikt hos barn, vilket är i enlighet med tidigare resultat med lägre doser (17,5–70 µg/kg rFVIIa).

Brist på faktor VII

Distribution och eliminering

Farmakokinetiken för NovoSeven vid enkeldoser om 15 och 30 µg per kg kroppsvikt visade ingen signifikant skillnad mellan de två doserna som användes beträffande dosoberoende parametrar:

Distributionsvolym vid steady state (280–290 ml/kg), halveringstid (2,82–3,11 h), total kroppsclearance (70,8–79,1 ml/h×kg) och MRT (mean residence time) (3,75–3,80 h).

Medianen för *in vivo* plasmarecovery var cirka 20%.

Glanzmanns trombasteni

Farmakokinetiken för NovoSeven hos patienter med Glanzmanns trombasteni har inte undersökts, men förväntas likna farmakokinetiken hos patienter med hemofili A och B.

Allvarlig postpartumblödning

Farmakokinetiken för NovoSeven hos patienter med allvarlig postpartumblödning har inte undersökts.

Prekliniska uppgifter

Alla fynd i det prekliniska säkerhetsprogrammet kunde hänföras till den farmakologiska effekten av rFVIIa.

En potentiell synergistisk effekt sågs i en avancerad hjärtmodell i cynomolgusapa vid kombination av rFXIII och rFVIIa. Denna gav förstärkt farmakologisk effekt (trombos och död) vid en lägre dos än vid separat administrering av läkemedlen.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

NovoSeven 1 mg (50 KIU)

NovoSeven är pulver och vätska till injektionsvätska, lösning innehållande 1 mg eptacog alfa (aktiverad) per injektionsflaska (motsvarar 50 KIU/injektionsflaska).

NovoSeven 2 mg (100 KIU)

NovoSeven är pulver och vätska till injektionsvätska, lösning innehållande 2 mg eptacog alfa (aktiverad) per injektionsflaska (motsvarar 100 KIU/injektionsflaska).

NovoSeven 5 mg (250 KIU)

NovoSeven är pulver och vätska till injektionsvätska, lösning innehållande 5 mg eptacog alfa (aktiverad) per injektionsflaska (motsvarar 250 KIU/injektionsflaska).

NovoSeven 8 mg (400 KIU)

NovoSeven är pulver och vätska till injektionsvätska, lösning innehållande 8 mg eptacog alfa (aktiverad) per injektionsflaska (motsvarar 400 KIU/injektionsflaska).

1 KIU motsvarar 1 000 IE (internationella enheter)

eptacog alfa (aktiverad) är rekombinant koagulationsfaktor VIIa (rFVIIa) med en molekylmassa på cirka 50 000 dalton, framställd i njurceller från babyhamster (BHK-celler) med rekombinant-DNA teknik.

Efter beredning innehåller produkten 1 mg/ml eptacog alfa (aktiverad), när den lösts upp i spädningssvetska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se nedan.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Natriumklorid

Kalciumkloriddihydrat
Glycylglycin
Polysorbat 80
Mannitol
Sackaros
Metionin
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

Spädningsvätska

Histidin
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

NovoSeven får inte blandas med infusionslösningar eller ges i dropp.

Miljöpåverkan

Eptakog alfa (aktiverad)

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade

läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Hållbarhetstiden för färdigpackad produkt för försäljning är 3 år när produkten förvaras vid högst 25°C.

I injektionsflaska

Efter beredning har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats i 6 timmar vid 25°C och i 24 timmar vid 5°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte genast används är lagringstid och förhållanden vid förvaring före användning användarens ansvar och bör inte överstiga 24 timmar vid 2°C–8°C, om inte beredning utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Den beredda lösningen ska förvaras i injektionsflaskan.

I spruta (50 ml polypropen) endast i sjukhusmiljö

Beredning måste ske under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden och utföras av adekvat utbildad personal. Under dessa förhållanden har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats i 24 timmar vid 25°C vid förvaring i en 50 ml spruta (polypropen). Om den inte används omedelbart är förhållanden före användning användarens ansvar och förvaringstid under användning får inte vara längre än vad som anges ovan.

Särskilda förvaringsanvisningar

- Förvara pulver och spädningsvätska vid högst 25°C.
- Förvara pulver och spädningsvätska i skydd mot ljus.

- Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion

Spädningsvätskan i NovoSeven är förpackad i en förfylld injektionsspruta. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras. Hantering beskrivs nedan.

Pulver i injektionsflaska och spädningsvätska i förfylld injektionsspruta:

Använd alltid aseptisk teknik.

Beredning

- Före beredning ska injektionsflaskan med NovoSeven pulver och den förfyllda injektionssprutan med spädningsvätska ha rumstemperatur. Ta av plastlocket från injektionsflaskan. Om locket har lossnat eller saknas ska injektionsflaskan inte användas. Torka av injektionsflaskans gummiförslutning med en steril desinfektionstork och låt den torka några sekunder före användning. Rör inte vid gummiförslutningen efter att ha torkat av den.
- Ta av skyddspappret från adaptern utan att ta den ur skyddshöljet. Om skyddspappret inte sluter helt tätt eller är trasigt ska adaptern inte användas. Vänd på skyddshöljet och snäpp på adaptern på injektionsflaskan. Tryck lätt på skyddshöljet med tummen och pekfingret. Ta bort skyddshöljet från adaptern.
- Skruva in kolvstången medurs i den förfyllda sprutans kolv tills motstånd känns. Ta av spruthättan från den förfyllda sprutan genom att böja ner den tills perforeringen bryts. Rör inte vid

sprutans topp under hättan. Om hättan är lös eller saknas ska den förfyllda sprutan inte användas.

- Skruva fast den förfyllda sprutan ordentligt på adaptern tills motstånd känns. Luta sprutan något med injektionsflaskan pekande neråt. Tryck in kolvstången så att all spädningsvätska injiceras ner i injektionsflaskan. Håll kolvstången nertryckt och sväng försiktigt på injektionsflaskan tills allt pulver är upplöst. Skaka inte injektionsflaskan eftersom det leder till skumbildning.

Om en högre dos behövs upprepas proceduren med ytterligare injektionsflaskor, förfyllda injektionssprutor och adaptrar.

Beredd lösning av NovoSeven är färglös och ska kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Administrering

- Håll kolvstången helt intryckt. Vänd sprutan med injektionsflaskan upp och ned. Sluta trycka på kolvstången och låt den själv röra sig tillbaka medan lösningen fyller sprutan. Dra ner kolvstången något, så att lösningen dras in i sprutan.
- Håll kvar injektionsflaskan upp och ner och knacka lätt på sprutan så att eventuella luftbubblor samlas överst. Tryck långsamt på kolvstången tills alla bubblor är borta. Om inte hela mängden behövs används skalan på sprutan för att se hur mycket lösning som dras upp.
- Skruva av adaptern med flaskan.

- NovoSeven är nu färdigt att injiceras. Välj ett lämpligt ställe och injicera NovoSeven långsamt i en ven under 2–5 minuter utan att ta bort nålen från injektionsstället.

Kassera använt materiel på ett säkert sätt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Procedur för poolning av injektionsflaskor endast för sjukhusbruk:

I in vitro-studier, har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning påvisats i 24 timmar vid 25°C i en 50 ml spruta (polypropen). Kompatibilitet med produkten har visats för system bestående av 50 ml spruta (polypropen), en 2 m infusionsslang (polyeten) och in-line filter 0,2 till 5 mikrometer porstorlek.

Poolning av injektionsflaskor (endast för sjukhusbruk):

- Alla steg ska genomföras under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden av adekvat utbildad personal.
- Om beredning, poolning eller användning inte sker enligt rekommendation, är användningstider och förhållanden innan användning användarens ansvar.
- Säkerställ att en adapter för injektionsflaska används.
- Bered produkten enligt beskrivningen under *Beredning* ovan. Skruva loss den tomma sprutan från adaptern för injektionsflaskan och säkerställ att en adapter för injektionsflaska är påsatt på injektionsflaskan som innehåller den beredda produkten.
- Upprepa proceduren med lämpligt antal ytterligare injektionsflaskor, förfyllda sprutor med spädningsvätska och adaptrar för injektionsflaska.

- Dra upp cirka 5 ml steril luft i 50 ml sprutan (polypropen). Skruva fast sprutan på adaptern för injektionsflaskan tills motstånd känns. Luta sprutan något med injektionsflaskan pekande neråt. Tryck försiktigt på kolvstången för att injicera lite luft i injektionsflaskan. Vänd sprutan så att injektionsflaskan är upp och ner och dra ut injektionsflaskans innehåll till sprutan.
- För att uppnå önskad volym, upprepa ovanstående procedur med de resterande injektionsflaskorna med beredd produkt.
- Ett in-line filter inom intervallet 0,2 till 5 mikrometer porstorlek måste säkerställas för administrering. Säkerställ att sprutan, infusionsslangen och in-line filtret är förberedda och fria från luft före administrering.
- Sprutan med tillräcklig beredd produkt är nu klar för administrering i en CE-märkt infusionspump (som accepterar en 50 ml spruta).
- Infusionspumpen får endast hanteras av utbildad sjukhuspersonal.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1 mg (Pulver: vitt. Spädningsvätska: klar, färglös lösning)

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 5763:43, F, Övriga
förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2 mg (Pulver: vitt. Spädningsvätska: klar, färglös lösning)

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 11478:61, F, Övriga
förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 5 mg (Pulver: vitt. Spädningsvätska: klar, färglös lösning)

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 28624:15, F, Övriga

förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 8 mg (Pulver: vitt.
Spädningsvätska: klar, färglös lösning)

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 45769:69, F, Övriga
förskrivare: tandläkare