

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NovoEight® 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight® 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight® 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight® 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight® 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
NovoEight® 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

NovoEight® 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:

Jede Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight® etwa 62,5 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

NovoEight® 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:

Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight® etwa 125 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

NovoEight® 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1000 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight® etwa 250 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

NovoEight® 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1500 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight® etwa 375 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

NovoEight® 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:

Jede Durchstechflasche enthält nominell 2000 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight® etwa 500 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

NovoEight® 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:

Jede Durchstechflasche enthält nominell 3000 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Nach Rekonstitution enthält NovoEight® etwa 750 I.E./ml humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS), Turoctocog alfa.

Die Aktivität (I.E.) wird anhand des in der Europäischen Pharmakopöe beschriebenen chromogenen Tests bestimmt. Die spezifische Aktivität von NovoEight® beträgt etwa 8.300 I.E./mg Protein.

Turoctocog alfa (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS)) ist ein gereinigtes Protein mit 1.445 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von etwa 166 kDa. Es wird unter Verwendung rekombinanter DNS-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert und im Zellkulturprozess, in der Aufreinigung und in der Endformulierung ohne die Zugabe von Proteinen menschlichen oder tierischen Ursprungs hergestellt.

Turoctocog alfa ist ein an der B-Domäne verkürzter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (B-Domäne besteht aus 21 Aminosäuren der B-Domäne des Wildtyps) ohne weitere Modifikationen in der Aminosäuresequenz.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

0,31 mmol Natrium (7 mg) je ml der rekonstituierten Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes oder leicht gelbes Pulver oder krümelige Masse.

Klare und farblose Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII).

NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes begonnen werden.

Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NovoEight® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird, auf Grundlage des derzeitigen WHO-Standards für Faktor-VIII-Produkte, in Internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normale menschliche Plasmaspiegel) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) der Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor VIII beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) von Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht. Die erforderliche Dosis wird nach der folgenden Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) × 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl).

Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Bei den nachfolgend aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor-VIII-Aktivität nicht unter den angegebenen Plasmaspiegel (in % des Normbereichs oder in I.E./dl) im angegebenen Behandlungszeitraum abfallen. Die Angaben in der Tabelle 1 auf Seite 2 können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden.

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Die üblichen empfohlenen Dosen betragen 20–40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20–50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3 Mal pro Woche. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Behandlungsüberwachung

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der verabreichten Dosen und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Kontrolle der Faktor-VIII-Spiegel empfohlen. Insbesondere bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mit Hilfe einer Gerinnungsanalyse (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich. Einzelne Patienten können unterschiedlich auf Faktor VIII ansprechen, wodurch es zu unterschiedlichen *in vivo* Wiederfindungsraten (Recovery) und Halbwertszeiten kommen kann.

Chirurgische Eingriffe

Es gibt keine Erfahrungen bezüglich chirurgischer Eingriffe bei pädiatrischen Patienten.

Ältere Menschen

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten > 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten unter 12 Jahren betragen die empfohlenen Dosen 25–50 I.E. Faktor VIII

Tabelle 1 Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen

Schweregrad der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII- Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/ Dauer der Therapie (Tage)
<u>Blutung</u>		
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich	20–40	Wiederholung alle 12–24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis die Blutung (erkennbar anhand der Schmerzen) gestillt ist oder eine Wundheilung eintritt.
Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30–60	Wiederholung der Infusion alle 12–24 Stunden über 3–4 Tage oder länger, bis die Schmerzen und akuten Beein- trächtigungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Wiederholung der Infusion alle 8–24 Stunden, bis der Patient außer Gefahr ist.
<u>Operationen</u>		
<i>Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen</i>	30–60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis eine Wundheilung eintritt.
<i>Größere Eingriffe</i>	80–100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 8–24 Stun- den, bis zur ausreichenden Wundheilung, anschließend Weiterbehandlung für mindestens 7 Tage zur Aufrecht- erhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30–60 % (I.E./dl)

pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 25–60 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3 Mal pro Woche. Bei pädiatrischen Patienten über 12 Jahren entsprechen die Dosierungsempfehlungen denen für Erwachsene.

Art der Anwendung
Intravenöse Anwendung.

Die empfohlene Infusionsrate für NovoEight® beträgt 1–2 ml/min. Die Infusionsrate sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterprotein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf NovoEight® sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen, welche bei einigen Patienten allergische Reaktionen auslösen können. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifenden Atmens, Hypotonie sowie Anaphylaxie aufgeklärt werden.

Im Falle eines Schocks sollte eine Schocktherapie entsprechend des medizinischen Standards durchgeführt werden.

Hemmkörper (Inhibitoren)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind im Allgemeinen gegen die prokoagulatorische Aktivität des Faktor VIII gerichtete IgG Immunglobuline, die in modifizierten Bethesda-Einheiten (B.E.) pro Milliliter Plasma mittels modifiziertem Assay quantifiziert werden. Das Risiko einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen und einer Hemmkörperentwicklung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem rekombinanten Faktor-VIII-Produkt zu einem anderen Fälle von Wiederauftreten von Hemmkörpern (niedrigtitrig) beobachtet. Es wird daher empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig auf das Auftreten von Hemmkörpern hin zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII behandelt werden, sorgfältig durch geeignete klinische Beobachtungen und Laboruntersuchungen auf die Entwicklung von Hemmkörpern hin überwacht werden. Wird die erwartete Faktor-VIII-Aktivität im Plasma nicht erreicht oder können Blutungen nicht mit einer angemessenen Dosis gestillt werden, sollte auf das Vorhandensein von Faktor-VIII-Hemmkörpern getestet werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und andere Therapiemöglichkeiten sollten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung dieser Patienten sollte von in der Behandlung von Hämophilie und Faktor-VIII-Hemm-

körpern erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Im Interesse des Patienten wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von NovoEight® an einen Patienten mit dem Namen und der Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Hinweise in Bezug auf sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält nach Rekonstitution 0,31 mmol Natrium (7 mg) pro ml der rekonstituierten Lösung. Dies ist bei Patienten unter einer natriumkontrollierten Diät zu berücksichtigen.

Katheter-bezogene Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko ZVK-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit NovoEight® wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Faktor VIII wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. Da Hämophilie A nur in seltenen Fällen bei Frauen auftritt, liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor VIII nur nach strenger Indikationsstellung während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

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

NovoEight® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (wie ein Angioödem, ein brennendes oder stechendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen, pfeifendes Atmen) beobachtet, die sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln können.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterproteine mit damit verbundenen Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Wenn derartige Hemmkörper auftreten, stellt sich dieser Zustand als unzureichendes klinisches Ansprechen dar. In diesen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophiliezentrum zu kontaktieren.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Tabelle 2 entspricht den Systemorganklassen der MedDRA-Klassifizierung (SOC und Preferred Term Level).

Die Häufigkeiten werden gemäß den folgenden Konventionen bewertet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad abnehmend aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während aller klinischen Studien mit NovoEight® wurden insgesamt 30 Nebenwirkungen bei 19 von 214 Patienten, denen NovoEight® verabreicht wurde, gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle und erhöhte Leberenzymwerte. Von den 30 Nebenwirkungen wurden 2 bei 1 von 31 Patienten unter 6 Jahren, keine bei Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren und 28 bei 18 von 127 Erwachsenen gemeldet.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien, die 63 Kinder im Alter von 0 bis 12 Jahren und 24 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren mit schwerer Hämophilie A einschlossen, wurde im Sicherheitsprofil von NovoEight® kein Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen festgestellt.

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 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02BD02.

Tabelle 2 Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit*	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Schwindel
Herzkrankungen	Gelegentlich	Sinustachykardie
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypertension, Lymphödem
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	erhöhte Leberenzymwerte**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskelsteife, Gelenkerkrankung, Schmerz in den Extremitäten, Muskelschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle***
	Gelegentlich	Müdigkeit, Hitzegefühl, peripheres Ödem, Fieber
Untersuchungen	Gelegentlich	erhöhte Herzfrequenz
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Prellung

* Berechnet auf der Grundlage der Gesamtzahl an einzelnen Patienten in allen klinischen Studien (214).

** Erhöhte Leberenzymwerte schließen Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase und Bilirubin ein.

*** Reaktionen an der Injektionsstelle schließen Hautrötung an der Injektionsstelle, Flüssigkeitsaustritt aus einem Gefäß an der Injektionsstelle und Juckreiz an der Injektionsstelle ein.

Wirkmechanismus

NovoEight® enthält Turoctocog alfa, einen humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDN8), mit einer verkürzten B-Domäne. Dieses Glykoprotein hat nach Aktivierung die gleiche Struktur wie der aktivierte menschliche Faktor VIII und posttranslationale Modifikationen, die dem aus dem Plasma stammenden Molekül ähnlich sind. Es wurde festgestellt, dass die an Tyr1680 (native Volllänge) vorhandene Tyrosin-Sulfatierungsstelle, die wichtig für die Bindung des von-Willebrand-Faktors ist, im Turoctocog alfa Molekül vollständig sulfatiert wird. Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII injiziert, bindet dieser an den endogenen von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten. Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann gebildet werden. Hämophilie ist eine angeborene, geschlechtsgebundene Störung der Blutgerinnung, die durch erniedrigte Faktor VIII:C-Plasmaspiegel bedingt wird, und führt zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge eines durch Verletzung oder Operation hervorgerufenen Traumas. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch der Faktor-VIII-Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert werden können.

Klinische Wirksamkeit

Um die Sicherheit und Wirksamkeit von NovoEight® in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Aktivität $\leq 1\%$) zu bewerten, wurden drei

offene, nicht kontrollierte, multizentrische Studien durchgeführt. Die Studien schlossen 213 behandelte Patienten ein; 150 Jugendliche oder Erwachsene ohne Hemmkörper im Alter ab 12 Jahren (≥ 150 Behandlungstage) und 63 Kinder ohne Hemmkörper unter 12 Jahren (≥ 50 Behandlungstage). 187 der 213 Patienten setzten die Verlängerungsstudie bezüglich Sicherheit fort. Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit NovoEight® sicher ist und die beabsichtigte hämostatische und prophylaktische Wirkung aufweist. Während einer akkumulierten Exposition an mehr als 54.000 Tagen (entsprechend 342 Patientenjahren) wurde bei vorbehandelten Patienten in den klinischen Studien der Phase 3a keine Entwicklung von Faktor-VIII-Hemmkörpern festgestellt. Von den 1.377 bei 177 von 213 Patienten festgestellten Blutungen wurden 1.244 (90,3%) der Blutungen mit 1–2 Infusionen von NovoEight® erfolgreich behandelt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Insgesamt wurden 14 Operationen bei 14 Patienten durchgeführt, davon waren 13 schwer und 1 leicht. Die Hämostase war bei allen Operationen erfolgreich und es wurden keine Behandlungsfehler gemeldet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alle pharmakokinetischen Studien mit Turoctocog alfa wurden bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII $\leq 1\%$) durchgeführt. Die Untersuchung von Plasmaproben wurde unter Verwendung sowohl des Einstufen-Gerinnungs-Tests als auch des chromogenen Tests durchgeführt.

In einer internationalen Studie, die 36 Labore einschloss, wurde die Leistungsfähigkeit des Labortests von NovoEight® im FVIII:C-Test bewertet und mit einem bereits auf dem Markt befindlichen rekombinanten Vollängen-FVIII-Produkt verglichen.

Tabelle 3 Verbrauch an Turoctocog alfa und Gesamterfolgsraten

	Jüngere Kinder (0 – < 6 Jahre)	Ältere Kinder (6 – < 12 Jahre)	Jugendliche (12 – < 18 Jahre)	Erwachsene (≥ 18 Jahre)	Gesamtzahl
Anzahl der Patienten	31	32	24	126	213
Zur Prophylaxe angewendete Dosis pro Patient (I.E./kg KG) Mittelwert (SA) Min.; Max.	40,1 (8,5) 26,5; 57,3	36,6 (9,0) 24,9; 57,9	27,0 (7,6) 20,5; 46,9	26,9 (6,9) 20,0; 50,8	30,3 (9,2) 20,0; 57,9
Zur Behandlung von Blutungen angewendete Dosis (I.E./kg KG) Mittelwert (SA) Min.; Max.	44,4 (17,9) 25,9; 193,8	40,0 (10,4) 25,5; 65,5	28,2 (10,2) 12,4; 76,8	33,8 (11,9) 9,3; 104,0	34,5 (12,6) 9,3; 193,8
Erfolgsrate* %	92,9 %	88,9 %	79,7 %	85,6 %	85,9 %

KG: Körpergewicht, SA: Standardabweichung

* Erfolg ist entweder als „Ausgezeichnet“ oder als „Gut“ definiert.

Tabelle 4 Einzeldosen-Pharmakokinetik von Turoctocog alfa bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII ≤1%), Gerinnungs-Test

Parameter	0 – < 6 Jahre	6 – < 12 Jahre	≥ 12 Jahre
	n = 14	n = 14	n = 33
	Mittelwert (SA)	Mittelwert (SA)	Mittelwert (SA)
Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg)	0,018 (0,007)	0,020 (0,004)	0,022 (0,004)
AUC ((I.E.*h)/ml)	9,92 (4,11)	11,09 (3,74)	15,26 (5,77)
CL (ml/h/kg)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
t _{1/2} (h)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V _{ss} (ml/kg)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C _{max} (I.E./ml)	1,00 (0,58)	1,07 (0,35)	1,226 (0,41)
Mittlere Verweildauer (h)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Tabelle 5 Einzeldosen-Pharmakokinetik von Turoctocog alfa bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII ≤1%), chromogener Test

Parameter	0 – < 6 Jahre	6 – < 12 Jahre	≥ 12 Jahre
	n = 14	n = 14	n = 33
	Mittelwert (SA)	Mittelwert (SA)	Mittelwert (SA)
Incremental Recovery (I.E./ml)/(I.E./kg)	0,022 (0,006)	0,025 (0,006)	0,029 (0,006)
AUC ((I.E.*h)/ml)	12,23 (4,36)	14,37 (3,48)	19,63 (7,73)
CL (ml/h/kg)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
t _{1/2} (h)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V _{ss} (ml/kg)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C _{max} (I.E./ml)	1,12 (0,31)	1,25 (0,27)	1,63 (0,50)
Mittlere Verweildauer (h)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Die Studie zeigte, dass beide Produkte zu vergleichbaren und konsistenten Ergebnissen führten und dass NovoEight® ohne einen separaten NovoEight® Standard verlässlich im Plasma gemessen werden kann.

Die Parameter der Einzeldosen-Pharmakokinetik von NovoEight® für den Gerinnungs-Test sind in Tabelle 4 und für den chromogenen Test in Tabelle 5 aufgeführt.

Die pharmakokinetischen Parameter bei Kindern unter 6 Jahren und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 12 Jahren waren vergleichbar. Einige Abweichungen in den pharmakokinetischen Parametern von NovoEight® zwischen Jugendlichen und Erwachsenen wurden festgestellt. Die höhere CL und die kürzere t_{1/2}, die bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu erwachsenen

Patienten mit Hämophilie A festgestellt wurden, können teilweise dem bekanntermaßen höheren Plasmavolumen pro Kilogramm Körpergewicht bei jüngeren Patienten zugeschrieben werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Natriumchlorid
L-Histidin

Sucrose
Polysorbat 80
L-Methionin
Calciumchlorid-Dihydrat
Natriumhydroxid
Salzsäure

Lösungsmittel:
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:
30 Monate

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit kann das Produkt einmalig bis zu 9 Monate bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) gelagert werden. Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Bitte vermerken Sie den Beginn der Lagerung bei Raumtemperatur auf dem Umkarton.

Lassen Sie die Durchstechflasche im Umkarton, um diese vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 24 Stunden bei Aufbewahrung bei 2 °C–8 °C und für 4 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach Rekonstitution verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen eine Aufbewahrung für 4 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) oder für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C normalerweise nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen stattgefunden.

Nicht verwendetes Arzneimittel, das für mehr als 4 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde, sollte entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Für Hinweise zur Lagerung bei Raumtemperatur und zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung NovoEight® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung enthält:

- 1 Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Pulver und einem Gummistopfen aus Chlorbutyl
- 1 sterilen Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution

- 1 Fertigspritze mit 4 ml Lösungsmittel und Rücklaufsperr (Polypropylen), einem Gummikolben (Bromobutyl) und einer Spitzenkappe mit einem Stopfen (Bromobutyl)
- 1 Kolbenstange (Polypropylen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

NovoEight® ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung klar oder leicht schillernd. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

Darüber hinaus benötigen Sie ein Infusionsset (Schlauch und Butterfly-Flügelkanüle), sterile Alkoholtupfer, Mulltupfer und Pflaster. Dieses Zubehör ist nicht in der NovoEight® Packung enthalten.

Achten Sie stets auf eine sterile Arbeitsweise.

Rekonstitution
Siehe Tabelle 6

Es wird empfohlen, NovoEight® sofort nach Rekonstitution anzuwenden. Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Wenn eine größere Dosis benötigt wird, wiederholen Sie die Schritte A bis J mit zusätzlichen Durchstechflaschen, Durchstechflaschen-Adaptoren und Fertigspritzen.

Verabreichung der rekonstituierten Lösung

Siehe Tabelle 7 auf Seite 6

Entsorgung

Entsorgen Sie nach der Injektion jegliche unbenutzte NovoEight® Lösung, die Spritze mit dem Infusionsset, die Durchstechflasche mit dem Durchstechflaschen-Adapter sowie andere Abfallmaterialien sicher wie von Ihrem Apotheker angewiesen.

Entsorgen Sie diese nicht mit dem normalen Haushaltsabfall.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/13/888/001
EU/1/13/888/002
EU/1/13/888/003
EU/1/13/888/004
EU/1/13/888/005
EU/1/13/888/006

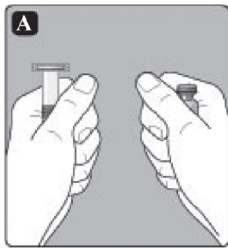

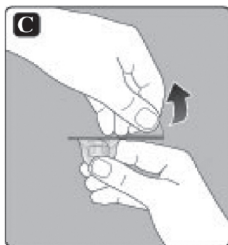

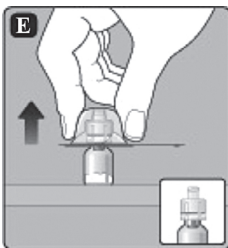
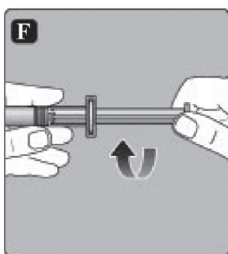
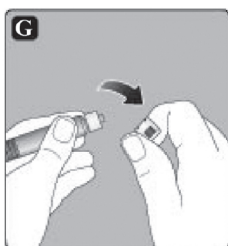
9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

06/2015

Tabelle 6

<p>A) Nehmen Sie die Durchstechflasche, den Durchstechflaschen-Adapter und die Fertigspritze aus dem Karton. Lassen Sie die Kolbenstange unberührt im Karton. Erwärmen Sie die Durchstechflasche und die Fertigspritze auf Raumtemperatur, indem Sie diese in den Händen halten, bis sie sich so warm anfühlen wie Ihre Hände. Verwenden Sie keine andere Methode, um die Durchstechflasche und die Fertigspritze zu erwärmen.</p>	
<p>B) 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 Anwendung für einige Sekunden an der Luft trocknen.</p>	
<p>C) Entfernen Sie das Schutzpapier vom Durchstechflaschen-Adapter. Verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht, wenn das Schutzpapier nicht vollständig versiegelt oder wenn es beschädigt ist. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzkappe.</p>	
<p>D) Drehen Sie die Schutzkappe um und rasten Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf der Durchstechflasche ein. Entfernen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mehr von der Durchstechflasche, sobald er einmal befestigt wurde.</p>	
<p>E) Drücken Sie die Schutzkappe wie gezeigt leicht mit Ihrem Daumen und Zeigefinger zusammen. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Durchstechflaschen-Adapter.</p>	
<p>F) Greifen Sie die Kolbenstange am breiten Ende und verbinden Sie diese sofort mit der Spritze, indem Sie sie im Uhrzeigersinn in den Kolben im Innern der Fertigspritze drehen, bis ein Widerstand fühlbar ist.</p>	
<p>G) 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.</p>	

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 6

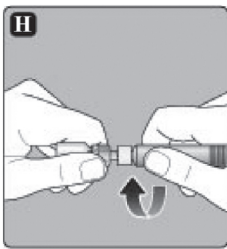
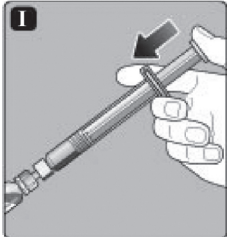
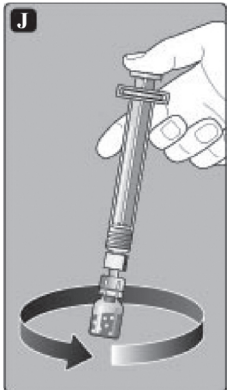
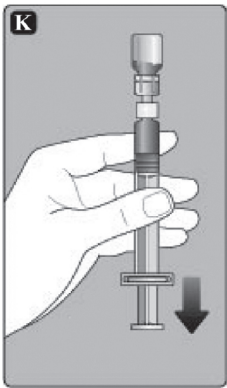
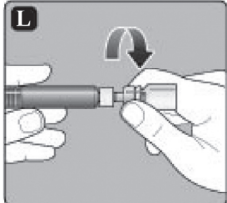
<p>H)</p> <p>Schrauben Sie die Fertigspritze fest auf den Durchstechflaschen-Adapter, bis ein Widerstand fühlbar ist.</p>	
<p>I)</p> <p>Halten Sie die Fertigspritze leicht schräg, die Durchstechflasche nach unten gerichtet. Drücken Sie die Kolbenstange herunter, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche zu injizieren.</p>	
<p>J)</p> <p>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.</p>	

Tabelle 7

<p>K)</p> <p>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 diese 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.</p> <p>Falls Sie nur einen Teil der gesamten Durchstechflasche benötigen, benutzen Sie die Skala auf der Spritze, um zu sehen, wie viel der rekonstituierten Lösung Sie aufziehen, wie von Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal empfohlen.</p> <p>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.</p>	
<p>L)</p> <p>Schrauben Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit der Durchstechflasche ab.</p> <p>NovoEight® kann nun injiziert werden. Suchen Sie eine geeignete Injektionsstelle und verabreichen Sie NovoEight® langsam intravenös über eine Zeitdauer von 2–5 Minuten.</p>	

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